

**Auslegung einer Zellbesiedelungskammer zur intraoperativen Vitalisierung
von Gewebeersatzmaterialien**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor-Ingenieur (Dr.-Ing.)

der Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik

der Universität Rostock

Rostock, 2016

vorgelegt von:

Jörn Hennig

aus Rostock

geboren am 12.05.1980 in Kühlungsborn

Gutachter:

1. Gutachter: Prof. Dr.-Ing. Hermann Seitz
Lehrstuhl für Fluidtechnik und Mikrofluidtechnik, Universität Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. Dipl.-Ing. Rainer Bader
Orthopädische Klinik u. Poliklinik, Universitätsmedizin Rostock

Datum der Einreichung: 08.05.2015

Datum der Verteidigung: 15.01.2016

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	Zielsetzung der Arbeit	1
1.3	Aufbau der Arbeit	2
2	AUSGANGSLAGE	3
2.1	Tissue Engineering	3
2.1.1	Verfahren/Systeme für die Laboranwendung	3
2.1.2	Besiedelungsverfahren/systeme für die Anwendung während der Operation	6
2.2	Anforderungen an das zu entwickelnde System.....	7
2.3	Aufbau und Funktionalität.....	8
2.3.1	Dimensionierung Vorratsbehälter	9
2.3.2	Dimensionierung Ausflusskanal	9
2.3.3	Interaktion Fluid-Scaffold	10
2.4	Fertigung.....	10
2.5	Demonstrator	11
2.5.1	Dimensionierung Vorratsbehälter	11
2.5.2	Dimensionierung Ausflusskanal	12
2.6	Voruntersuchungen.....	13
3	VERSUCHSFLÜSSIGKEIT FÜR EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN	15
3.1	Grundlagen	15
3.1.1	Fluidcharakteristika.....	15
3.1.2	Biomedizinische Grundlagen	18

3.2	Auswahl einer geeigneten Blutersatzflüssigkeit	21
3.3	Herstellung und experimentelle Analyse einer Blutersatzflüssigkeit	23
4	KNOCHENERSATZMATERIALIEN	24
4.1	Grundlagen	26
4.1.1	Knochen	26
4.1.2	Knochendefekt	26
4.1.3	Knochenersatz	27
4.1.4	Poröse Materialien.....	28
4.1.5	Grundlagen der Modellbildung	29
4.2	Modellbildung für die Knochenersatzmaterialien	30
4.2.1	Vergleichsstruktur für bovine Spongiosa - feste Schwämme (Schäume)	31
4.2.2	Vergleichsstruktur für 3D-gedruckte Scaffolds - kubische Gitterstruktur	33
4.2.3	Modell für Druckverlust bei Durchströmung.....	34
4.2.4	Halbempirische Korrelation der Ergun-Gleichung für feste Schwämme	36
4.2.5	Korrelation der Forchheimer-Gleichung anhand von Strukturmodellen	37
4.3	Experimentelle Analyse der Knochenersatzmaterialien	42
4.3.1	Geometrieanalyse der Scaffolds.....	42
4.3.2	Porositätsmessung der Knochenersatzmaterialien	45
4.4	Rechnerische Ermittlung des Druckverlustes	48
4.4.1	Flüssigkeitsparameter.....	48
4.4.2	Berechnung Druckverlust Scaffold aus boviner Spongiosa.....	48
4.4.3	Berechnung Druckverlust 3D-gedruckte Scaffolds.....	50
4.4.4	Modellauswahl	51
4.5	Validierung der Modelle für die Scaffolds.....	54
5	ZELLBESIEDELUNGSKAMMER.....	57
5.1	Modellbildung für die Zellbesiedelungskammer.....	57
5.1.1	Instationärer Ausfluss aus einem Behälter mit variabler Spiegelhöhe.....	57
5.1.2	Strömung durch Schlauchwendel.....	60

5.1.3	Tropfenbildung am Ende des Ausflusskanals	65
5.1.4	Analytische Beschreibung des Ausflussmechanismus des Vorratsbehälters	72
5.2	Experimentelle Analyse der Zellbesiedlungskammer	76
5.2.1	Konstruktion, Fertigung und Validierung einer Schlauchwendel	76
5.2.2	Messung des Tropfendrucks	81
5.2.3	Manuelle Analyse der Ausflusszeit aus dem Vorratsbehälter	83
5.2.4	Analyse des zeitlichen Verlaufs des Ausflussvorgangs	86
5.3	Ergebnisse Simulation Zellbesiedlungskammer	90
5.3.1	Vergleich Simulation und gemessene Ausflusszeiten	90
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	92
6.1	Versuchsflüssigkeit.....	92
6.2	Modellierung Knochenersatzmaterialien.....	92
6.3	Modellierung Zellbesiedlungskammer	93
6.4	Ausblick.....	94
7	LITERATUR	95
ANHANG		100
A.1	Abbildungsverzeichnis	100
A.2	Tabellenverzeichnis	103
A.3	Mess- und Berechnungswerte	104
A.4	MATLAB – Quelltext.....	110

Bezeichnungen

a	Porengrößendimension
a_0	Berechnungskonstante für ξ
a_1	Berechnungskonstante für ξ
A	Fläche, Oberfläche
A_A	Fläche der Ausflussöffnung
A_B	Fläche des Vorratsbehälters
A_P	Fläche einer Pore
b	Breite der Probe
b_1	Berechnungskonstante für ξ
c	Geschwindigkeit der Flüssigkeit
c_{mit}	mittlere Geschwindigkeit
C_E	Trägheitskoeffizient
C_{Df}	Widerstandsbeiwert
d	Durchmesser, charakteristische RUC-Abmessungen, Differentialoperator
d_{32}	mittlerer Partikeldurchmesser
d_{kub}	charakt. RUC-Abmessung (kubisches Modell)
d_{tet}	charakt. RUC-Abmessung (tetraikaidecahedronsches Modell)
d_p	Porendurchmesser, charakteristische Porenweite
d_f	Fensterdurchmesser
d_m	Stegbreite
d_S	charakteristische Stegbreite
d_K	mittlerer Korndurchmesser

d_{hydr}	hydraulischer Durchmesser
d_i	Rohrinnendurchmesser
D_W	Wicklungsdurchmesser
D	Durchmesser Wendel, Durchmesser der 3D-gedruckten Scaffolds
e	Berechnungskonstante für ξ
F	Kraft
F_R	resultierende Kraft
h	Höhe
h_B	Flüssigkeitsstand im Vorratsbehälter
h_W	Steighöhe der Wicklungen
H_W	Gesamthöhe der Schlauchwendel, inklusive der Ein- und Auslaufstrecke
i	Zählvariable
k_1	Permeabilitätskonstante
k_2	Permeabilitätskonstante
k_D	Permeabilitätskonstante für Darcy-Gesetz
K_1	Anpassungsgrößen an experimentelle Ergebnisse
K_2	Anpassungsgrößen an experimentelle Ergebnisse
l	Länge, Schlauchlänge
l_p	Porenlänge
L	Länge
m	Masse
m_1	Masse der getrockneten Probe
m_2	Masse der untergetauchten Probe
m_3	Masse der flüssigkeitsgetränkten Probe

n	Probenanzahl
n_K	Anzahl der Kanäle in 3D-gedruckten Scaffolds
p	Druck
p_h	geodätischer Druck der Flüssigkeitssäule
p_d	dynamischer Druck
Δp	Druckdifferenz im Vorratsbehälter
Δp_V	Druckverlust im Ausflusskanal
Δp_T	Druck im Tropfen
pd	PPI-Wert
r	Radius
r_B	Radius des Vorratsbehälters
R	Radius
R_1, R_2	Hauptkrümmungsradien eines hängenden Tropfens
Re	Reynoldszahl
Re_{krit}	kritische Reynoldszahl
$Re_{krit,w}$	kritische Reynoldszahl für Wendel
s	Wegvariable, Strecke
S	Spiegelhöhe der Flüssigkeit
S_V	spezifische Oberfläche
t	Zeit, Steglänge
u	Strömungsgeschwindigkeit im Leerrohr
u_{mittel}	mittlere Strömungsgeschwindigkeit
u_{max}	maximale Strömungsgeschwindigkeit
U_K	Umfang Kanäle
U_P	Umfang einer Pore

V	Volumen
V_B	Volumen des Vorratsbehälters
V_{HR}	Hohlraumvolumen
V_{Ges}	Gesamtvolumen
V_0	Volumen einer RUC
V_f	Vol. Hohlraumanteil einer RUC
V_T	Tropfenvolumen
\dot{V}_{nenn}	Nennvolumenstrom
W	Arbeit
\bar{x}	Mittelwert
$\dot{\gamma}$	Schergeschwindigkeit
Δ	Differenzoperator
∂	Partieller Differentialoperator
ε	Porosität, spezifische Oberflächenenergie
ε_o	offene Porosität
η	dyn. Viskosität
λ	Rohrreibungszahl
λ_W	Rohrreibungszahl für Wendel
ξ	Strukturverlustbeiwert
$\zeta_{Krü}$	Druckverlustbeiwert für Rohrbogen
ρ	Stoffdichte
ρ_{FS}	Festkörperdichte
ρ_{MS}	Dichte des Metallschaumes
ρ_M	Dichte des Feststoffes des Metallschaumes
ρ_S	Dichte des Schwammes

Σ	Oberflächenspannung
σ_x	Standardabweichung
τ	Schubspannung
ν	kinematische Viskosität
χ	Tortuosität
FS	Full Scale
FSO	Full Span Output
Hz	Hertz
HK	Hämatokrit
PAA	Polyacrylamid
XG	Xanthan
PPI	Porendichte
RUC	representive unit cell
WP	Weaire-Phelan

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Das menschliche Skelett erfüllt eine Vielzahl von Funktionen. Neben dem Schutz wichtiger Organe sorgt es vor allem für Stabilität und Beweglichkeit des Körpers. Das menschliche Skelett besteht aus ca. 206 Knochen, von denen jeder eine individuelle Funktion erfüllt. Die Knochen sind wie auch die restlichen Bestandteile des menschlichen Körpers anfällig für Verletzungen und Krankheiten. Kommt es zu einem Defekt des Knochens, muss dieser, um die ursprüngliche Funktion wieder herzustellen, repariert werden. Was bei einem einfachen Beinbruch durch das Selbstheilungsvermögen des Körpers und eine Ruhigstellung des betroffenen Bereichs geleistet wird, bedarf bei komplizierten Frakturen oder größeren Fehlstellen zusätzlicher Maßnahmen. Oftmals ist die körpereigene Regeneration nicht ausreichend um Gewebedefekte, die als Folge einer Entzündung, eines Tumors oder eines Traumas entstanden sind, auszugleichen. Um derartige Defekte zu behandeln gibt es verschiedene Ansätze. Die Transplantation von körpereigenem Gewebe oder die Verwendung körperfremder Materialien. Größter Vorteil der körpereigenen Materialien ist die Vermeidung von Abstoßungsreaktionen. Nachteilig sind die begrenzte Verfügbarkeit und die zusätzliche Defektstelle, die bei der Gewinnung des Transplantats generiert wird. Körperfremdes Material zeichnet sich vor allem durch seine Verfügbarkeit aus. Als nachteilig sind die schlechten Heilungsergebnisse im Vergleich zu körpereigenem Material zu bewerten. Um dieses Defizit zu verringern, werden Ansätze wie die Besiedelung der körperfremden Materialien mit körpereigenen Zellen verfolgt. Die Vitalisierung und Züchtung von Gewebe im Labor ist derzeit bereits etabliert und unter dem Begriff Tissue Engineering bekannt. Der entscheidende Schritt in die medizinische Praxis ist derzeit jedoch noch offen. Mit der entwickelten Zellbesiedelungskammer soll genau dieser Schritt gelingen.

1.2 Zielsetzung der Arbeit

Ziel der Arbeit ist die Auslegung einer Zellbesiedelungskammer für die intraoperative Vitalisierung von Knochenersatzmaterialien. Die Zellbesiedelungskammer soll als autarkes System ohne jegliche Peripherie arbeiten. Das Funktionsprinzip der Zellbesiedelungskammer kann mit dem einer Sanduhr verglichen werden. Es ist eine geschlossene Kammer vorgesehen,

welche zwei Vorratsbehälter für die zellhaltige Flüssigkeit und einen Träger für das Knochenersatzmaterial aufnimmt. In der späteren Anwendung wird die zellhaltige Flüssigkeit Blut oder Knochenmarkpunktat sein. Als Knochenersatzmaterial kommt eine poröse Struktur auf Grundlage natürlicher oder synthetischer Materialien zum Einsatz. Die zellhaltige Flüssigkeit wird durch einen geeigneten Zugang, beispielsweise ein Septum, in die Kammer eingebracht. Die Zellbesiedelungskammer wird nun so positioniert, dass sich der gefüllte Vorratsbehälter oberhalb des mittig angeordneten Knochenersatzmaterials befindet. Die zellhaltige Flüssigkeit fließt aus dem oberen Vorratsbehälter durch einen entsprechend dimensionierten Kanal aus, durchströmt das Knochenersatzmaterial und sammelt sich im unteren Vorratsbehälter. Durch Wenden der Zellbesiedelungskammer um 180° wird der Prozess erneut gestartet. Der Flüssigkeitsstrom wird hierbei allein durch die Schwerkraft und die geeignete Dimensionierung der Vorratsbehälter und Ausflusskanäle gesteuert. Es wird angestrebt, einen möglichst homogenen Flüssigkeitsstrom durch das Knochenersatzmaterial zu generieren. Für die Strömungsvorgänge im Knochenersatzmaterial und in der Zellbesiedelungskammer wird ein theoretisches Modell entwickelt. Das entwickelte Modell wird anschließend anhand geeigneter Versuche validiert. Weiterhin soll diese Arbeit befähigen, anhand der gewonnenen Erkenntnisse, das Prinzip der autarken Zellbesiedelungskammer für andere Anwendungsfälle zu adaptieren.

1.3 Aufbau der Arbeit

Zunächst wird der aktuelle technische Stand auf dem Gebiet der Zellbesiedelung von Knochenersatzmaterialien aufgezeigt und hieraus die Motivation zur Entwicklung einer autarken Zellbesiedelungskammer abgeleitet. Es wird die Ausgangslage dargestellt und es werden die Anforderungen an das System Zellbesiedelungskammer definiert. Anschließend wird die Herstellung und experimentelle Analyse einer Versuchsflüssigkeit beschreiben. Die Versuchsflüssigkeit ist Grundlage für die experimentellen Untersuchungen der Knochenersatzmaterialien und der Zellbesiedelungskammer. Es wird exemplarisch für zwei Arten von Knochenersatzmaterialien eine Modellbildung und Validierung durchgeführt. Weiterhin werden relevante Funktionskomponenten der Zellbesiedelungskammer modelliert und das entstandene Modell durch geeignete Versuche validiert. Abschließend wird eine Bewertung der Qualität der entstandenen Modelle vorgenommen. Die entwickelten Modelle werden hinsichtlich ihrer Eignung, das Systemverhalten bei veränderten Parametern vorauszusagen, beurteilt.

2 Ausgangslage

2.1 Tissue Engineering

Tissue Engineering beschreibt den Prozess der Gewebekonstruktion bzw. Gewebezüchtung. Im Wesentlichen zielt die Methode darauf ab, implantierbare, dreidimensionale Strukturen aus lebenden Zellen zu erzeugen. Diese Strukturen können dann als „lebendes“ Implantat Gewebedefekte ausgleichen. Das Tissue Engineering ist eine der zentralen Technologien auf dem Gebiet der Regenerativen Medizin. Grundsätzlich kann der Prozess des Tissue Engineering in folgende Prozessschritte gegliedert werden. Zunächst werden lebende Zellen mittels einer Biopsie aus dem Organismus entnommen. Anschließend wird eine Zellisolation durchgeführt, gefolgt von einer Zellkultivierung und Zellvermehrung. Stehen genügend Zellen zur Verfügung, werden diese auf eine dreidimensionale Matrixstruktur, einen so genannten Scaffold, aufgebracht. In dem man den besiedelten Scaffold bestimmten Umgebungsbedingungen aussetzt, kann das gewünschte Gewebe generiert werden. Die Kultivierung des Scaffolds kann in vivo (im Körper) oder in vitro (im Labor) erfolgen. Neuere Ansätze verfolgen den Einsatz von adulten oder induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS). Adulte Stammzellen lassen sich aus dem Knochenmark oder inneren Organen gewinnen. Durch Rückprogrammierung von beispielsweise Fibroblasten aus der Haut lassen sich iPS gewinnen. Durch Zugabe geeigneter Wachstumsfaktoren (Proteine) kann eine Ausdifferenzierung der Stammzellen in den gewünschten oder benötigten Zelltyp erreicht werden [1] [2] [3].

2.1.1 Verfahren/Systeme für die Laboranwendung

Für die in vitro Kultivierung und Vitalisierung von Scaffolds sind verschiedene Systeme verfügbar. Systeme wie beispielsweise „Spinner Flask Bioreactors“, „Rotating Wall Bioreactors“, „Compression Bioreactors“, „Strain Bioreactors“ oder „Flow Perfusion Bioreactors“ werden in verschiedenen Schriften beschrieben [1] [4].

- Einweg Bag-Bioreaktoren

„Bag-Bioreaktoren“ sind als Einmalartikel konzipiert. Das Kulturmedium im Inneren des Beutels wird durch eine externe Apparatur in Schaukelbewegung versetzt. Der Medienfluss im Inneren des Beutels lässt sich so am besten mit einer Wellenbewegung beschreiben. Ursprünglich wurde diese Art von Einweg-Bioreaktor für kleine Volumina konzipiert (ca.10-

20l). Anwendung finden diese Bioreaktoren insbesondere in der frühen Entwicklungsphase von pharmazeutischen Produkten.

- Spinnerflask

Von einer sog. Spinnerflask spricht man bei Kolben aus Glas oder Kunststoff, welche zur Kultivierung von Scaffolds genutzt werden. Die Scaffolds, die innerhalb des Kolbens positioniert sind, sollen möglichst gleichmäßig mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt werden. Die Umwälzung der Nährstofflösung innerhalb des Spinnerflask kann beispielsweise mittels eines Magnetrührers oder durch Impeller erreicht werden. Die seitlichen Flaschenhälse dienen der Zu- bzw. Abführung von verschiedenen Medien.

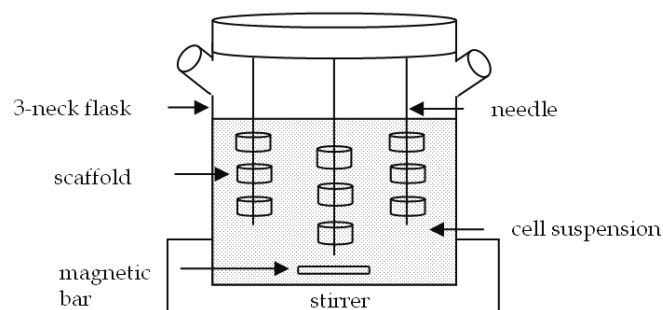


Abbildung 2-1: Spinnerflask [1]

- Rotating Wall Bioreactors

Bei den sog. Rotating Wall Bioreactors handelt es sich um Behälter, in denen sich die Scaffolds frei im Medium bewegen können. Im Wesentlichen besteht der Bioreaktor aus einer zylindrischen Kammer, welche mit konstanter Drehzahl rotiert. Die Drehzahl wird so gewählt, dass sich bezogen auf die Scaffolds ein Gleichgewicht zwischen Gravitationskraft und der hydrodynamischen Zugkraft einstellt. So wird erreicht, dass sich die Scaffolds in einer Art Schwebezustand befinden und kontinuierlich durchströmt werden.

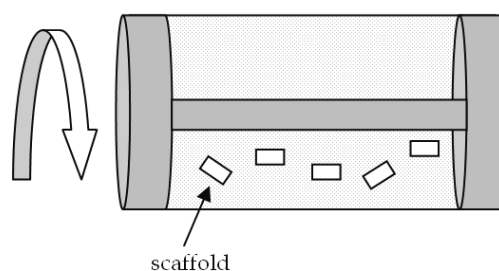


Abbildung 2-2: Rotating Wall Bioreactor [1]

- Compression Bioreactors

„Compression Bioreactors“ finden in erster Linie Anwendung bei der Züchtung von Knorpelgewebe. Die wesentlichen Komponenten sind neben der Kammer, ein Mechanismus um den Scaffold periodisch mit Druckkräften zu beaufschlagen. Es hat sich erwiesen, dass sich eine dynamische Belastung des Scaffolds, im Gegensatz zu einer rein statischen Belastung, vorteilig auf das Knorpelwachstum auswirkt.

- Strain Bioreactors

Ein „Strain Bioreactor“ weist starke Ähnlichkeit mit einem „Compression Bioreactor“ auf, wesentlicher Unterschied ist die Art der Belastung. In Gegensatz zum „Compression Bioreactor“ wird hier auf Zug belastet. Eingesetzt wird diese Art von Bioreaktor bei der Züchtung von Sehnen, Bändern, Knorpel, Knochen und kardiovaskulärem Gewebe.

- Hydrostatic Pressure Bioreactors

Bioreaktoren die einen hydrostatischen Druck erzeugen, werden vorwiegend für die Züchtung von Knorpelgewebe genutzt. Die Scaffolds werden nach einer statischen Besiedelung für eine definierte Zeit in der Kammer mit Druck beaufschlagt. So soll die gewünschte Differenzierung der Zellen erreicht werden. Wesentliche Bestandteile eines solchen Bioreaktors sind neben der druckresistenten Kammer ein Mechanismus zur Druckerzeugung. Der Druck wird beispielsweise durch einen Kolben generiert, welcher zusätzlich durch eine Membran vom Kulturmedium getrennt sein kann.

- Flow Perfusion Bioreactors

„Flow Perfusion Bioreactors“ werden in erster Linie eingesetzt, um eine gleichmäßigere Zellverteilung innerhalb des Scaffolds zu erreichen. Durch die kontinuierliche Durchströmung des Scaffolds mit Kulturmedium wird eine bessere Versorgung mit Nährstoffen und ein besserer Abtransport von Stoffwechselprodukten erreicht. Dies wirkt sich insbesondere positiv auf das Zellwachstum im Inneren des Scaffolds aus. Wesentliche Bestandteile eines solchen Systems sind eine Pumpe, ein Gefäß für Nährmedium und eine Kammer, die den Scaffold aufnimmt. Die Verbindung zwischen den Komponenten wird durch Schlauchleitungen hergestellt.

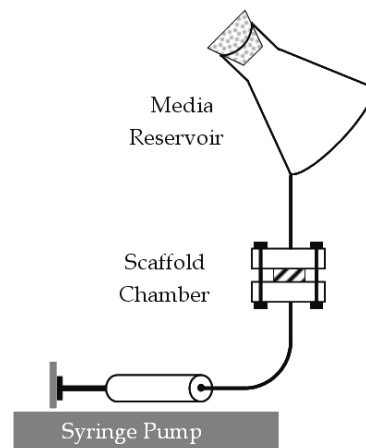


Abbildung 2-3: Flow Perfusion Bioreactor [1]

Die derzeit verfügbaren Systeme für Laboranwendung werden für Gewebezüchtungen eingesetzt. Die toten Strukturen werden mit lebenden Zellen besiedelt und anschließend über längere Zeiträume kultiviert. Hierbei findet neben einer kontinuierlichen Nährstoffversorgung gegebenenfalls eine physikalische Stimulation statt. Alle Systeme haben eins gemein, aufgrund ihres komplexen Aufbaus bzw. ihrer Funktionalität stellen sie sich für einen Einsatz im OP als ungeeignet dar.

2.1.2 Besiedelungsverfahren/systeme für die Anwendung während der Operation

Das Ziel ist es, die Scaffolds während einer Operation mit patienteneigenen Zellen zu vitalisieren. Eine Gewebezüchtung ist aufgrund des zur Verfügung stehenden Zeitraums von weniger als 30 min nicht möglich. Zu den Verfahren, die derzeit im operativen Umfeld Anwendung finden, zählen zum einen das einfache Bespritzen der Scaffolds mit Zellsuspensionen oder Blut. Diese Methode wird in erster Linie bei Granulaten angewendet [5]. Für größere dreidimensionale Körper ist ein System der Firma DePuy Synthes (chronOS Perfusion Concept®) verfügbar, siehe Abbildung 2-4. Dieses System ermöglicht es, die während einer Operation gewonnene patienteneigene, zellhaltige Flüssigkeit (Knochenmarkpunktat), mittels einer Spritze durch den in einem entsprechenden Spritzenaufsatz gehaltenen Scaffold zu fördern. Das Ziel ist hierbei, die Luft aus dem porösen Knochenersatzmaterial zu verdrängen und die Hohlräume mit dem gewonnen Knochenmark zu füllen. Eine kontinuierliche Durchströmung des Knochenersatzmaterials ist nicht vorgesehen [6].

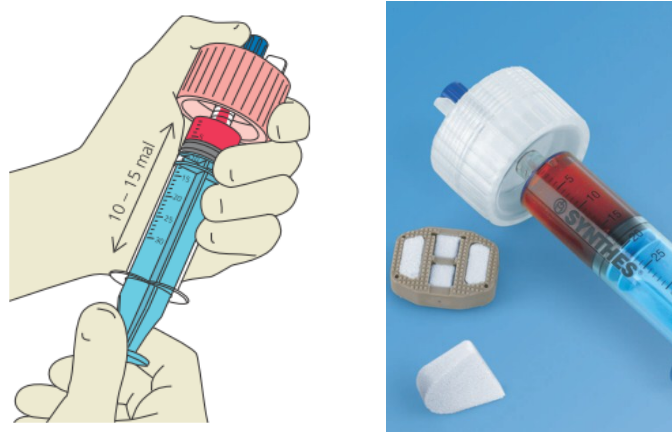


Abbildung 2-4: Chronos Perfusion Concept (De Puy Synthes, 2012)

Insbesondere für dreidimensionale Strukturen sind die Ergebnisse der Vitalisierung noch unzureichend. Es wird angestrebt, einzelne Funktionalitäten, wie sie bei den Systemen für die Laboranwendung zu finden sind, mit der Einfachheit der Systeme für die OP-Anwendung zu kombinieren. Das Ziel ist es, ein kompaktes, geschlossenes System zu entwickeln, welches eine kontinuierliche Durchströmung der Scaffolds ermöglicht.

Die Idee einer autarken Besiedelungskammer für die intraoperativen Anwendung entstand in Zusammenarbeit der Lehrstühle Fluidtechnik und Mikrofluidtechnik der Universität Rostock unter der Leitung von Prof. Dr.-Ing. Hermann Seitz und des Institutes für Experimentelle Chirurgie und Regenerative Medizin der LMU München unter der Leitung von Prof. Dr. med. Matthias Schieker. Das Funktionsprinzip der autarken Besiedelungskammer wurde erfolgreich zum Patent angemeldet (DE 10 2009 008 923 B4). Im Zuge der Patentrecherche wurden verschiedene Systeme ermittelt die einzelne Aspekte der Erfindung aufweisen. Vorrichtungen mit sämtlichen Merkmalen der anmeldungsgemäßen Vorrichtung sind aus dem Stand der Technik nicht bekannt. Insbesondere zur intraoperativen Anwendung, d.h. zur Entnahme von patienteneigene Zellen und zur Besiedelung der Zellen auf einem Zellträger während eines chirurgischen Eingriffs im OP, sind die bislang eingesetzten Besiedelungsverfahren wegen ihres aufwändigen Aufbaus bzw. fehlender Funktionalität nicht geeignet.

2.2 Anforderungen an das zu entwickelnde System

Derzeit ist kein System verfügbar, welches eine intraoperative Initialbesiedelung von Knochenersatzmaterial ermöglicht. Ein solches System würde dazu befähigen, dreidimensionale Strukturen zum Knochenersatz effektiv, während einer Operation, mit patienteneigenen Zel-

len zu vitalisieren und so Abstoßungsreaktionen zu reduzieren. Besonders hervorgehoben werden soll an dieser Stelle die angestrebte Einfachheit des Systems. Alle erforderlichen Komponenten, für eine kontinuierliche Durchströmung des Knochenersatzmaterials, sind in einem kompakten und einfach zu bedienenden System zusammengefasst. Die Anforderungen an das System leiten sich im Wesentlichen aus der klinischen Praxis ab. Neben der Einfachheit des Aufbaus muss eine einfache Bedienung gewährleistet werden. Das System muss kostengünstig zu produzieren sein. Das System muss ein Flüssigkeitsvolumen von 15 ml aufnehmen können. Dies ist in etwa die Menge zellhaltiger Flüssigkeit die dem Patienten während der OP entnommen werden kann. Das Flüssigkeitsvolumen von 15 ml soll innerhalb eines Zeitraums von 5 bis 10 min durch den Scaffold strömen. Die Anforderungen an das aufzunehmende Flüssigkeitsvolumen und die Durchlaufzeit definieren sich aus Erfahrungswerten aus der klinischen Praxis. Die Anforderungen wie Flüssigkeitsvolumen und Durchlaufzeit wurden durch Prof. Dr. med. Matthias Schieker, Professor für Regenerative Medizin mit Schwerpunkt Stütz- und Bewegungsapparat am Klinikum der LMU München, definiert.

2.3 Aufbau und Funktionalität

Der Aufbau der Zellbesiedelungskammer weist Ähnlichkeiten zu denen einer Sanduhr auf (Abbildung 2-5). Ein geschlossenes äußeres Gehäuse (1) nimmt zwei gegenüber angeordnete Vorratsbehälter (2) und ein dazwischen angeordneten Träger (5) für Knochenersatzmaterialien (Scaffold) (6) auf. Die Vorratsbehälter (2) nehmen die zellhaltige Flüssigkeit auf, welche über entsprechend dimensionierte Ausflusskanäle (3) ausströmt. Am Ende des Ausflusskanals bildet sich ein Tropfen aus, welcher nach Erreichen des Gleichgewichts aus Gewichtskraft und Oberflächenkraft abreißt. Dieser Tropfen trifft nach einer Freifallphase auf das im Träger fixierte Knochenersatzmaterial. Durch den Aufprall wird der Tropfen verteilt und sickert durch das Knochenersatzmaterial. Nachdem die zellhaltige Flüssigkeit das Knochenersatzmaterial durchströmt hat, sammelt sie sich an der Unterseite des Trägers zu einem Tropfen. Dieser reißt nach Erreichen der Gleichgewichtsbedingung ab, tropft auf den unteren Vorratsbehälter und fließt durch entsprechend dimensionierte Rücklauföffnungen (4) in den unteren Vorratsbehälter. Durch entsprechende Dimensionierung von Vorratsbehälter und Ausflusskanal soll eine quasikontinuierliche Strömung durch das Knochenersatzmaterial erreicht werden. Ist der obere Vorratsbehälter leergelaufen, wird die Zellbesiedelungskammer gewendet und der Prozess startet erneut. Durch die Sickerströmung des zellhaltigen Fluids durch das Kno-

chenerersatzmaterial sollen insbesondere im Inneren der Knochenersatzmaterialien vermehrt Zellen anhaften.

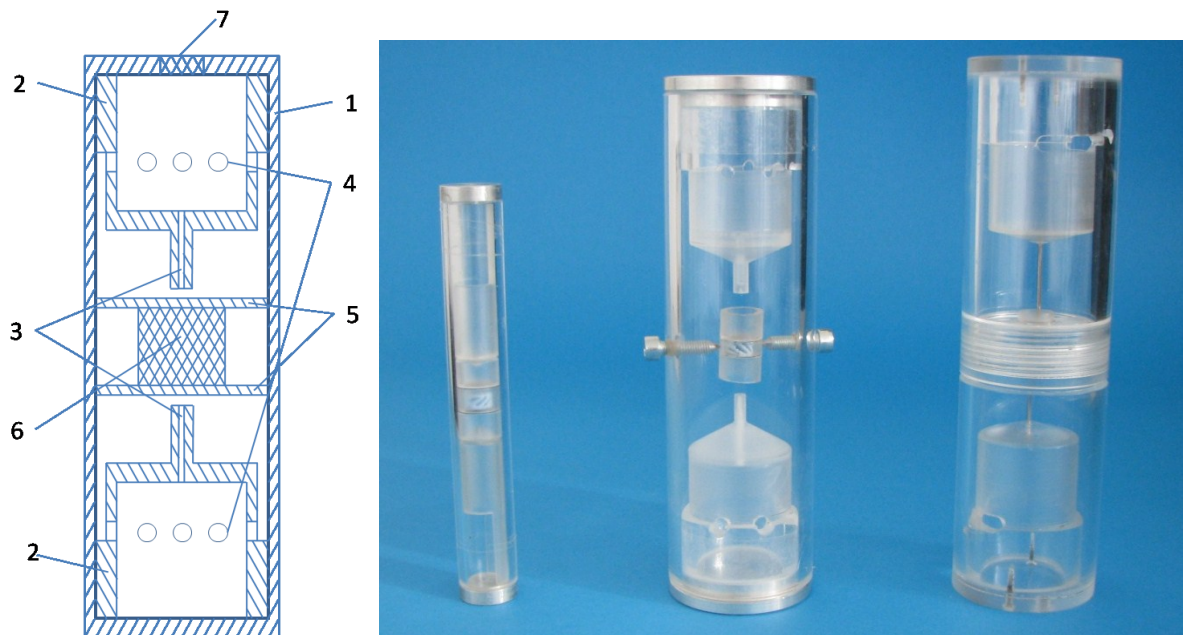


Abbildung 2-5: Prinzipskizze Zellbesiedelungskammer (links), erste Labormuster (rechts)

2.3.1 Dimensionierung Vorratsbehälter

Die Grundfläche der Vorratsbehälter sollte im Verhältnis zur Höhe möglichst groß gewählt werden. Die Flüssigkeitssäule über dem Ausflusskanal soll sich während des Leerlaufens des Vorratsbehälters möglichst wenig verändern. Die hydrostatische Kraft, die durch die Flüssigkeitssäule generiert wird, soll möglichst konstant sein, um eine konstante Strömung zu erreichen. Praktisch kann dies mit dem konzipierten System jedoch nur näherungsweise erreicht werden. Die Strömungsgeschwindigkeit wird sich in Abhängigkeit der Flüssigkeitssäule im Vorratsbehälter über der Zeit annähernd exponentiell verringern.

2.3.2 Dimensionierung Ausflusskanal

Die Dimensionierung des Ausflusskanals erfolgt auf Grundlage der gewünschten Durchlaufzeit. Die Durchlaufzeit wird von Fluideigenschaften, geometrischen Parameter von Vorratsbehälter und Ausflusskanal sowie den Oberflächeneigenschaften des Ausflusskanals bestimmt. Es ist ein geeignetes Verhältnis aus Länge und Innendurchmesser zu definieren, um je nach eingesetztem Medium einen ausreichend großen Strömungswiderstand zu generieren. Da die anwendungsrelevanten Flüssigkeiten in ihren Eigenschaften stark variieren können und einem Verschluss des Ausflusskanals vorgebeugt werden soll, ist ein relativ großer Innen-

durchmesser und eine dadurch bedingte große Länge vorzuziehen. Ein größerer Innendurchmesser hätte weiterhin den Vorteil, dass die Scherkräfte auf die im Fluid enthaltenen Zellen reduziert werden.

2.3.3 Interaktion Fluid-Scaffold

Das Knochenersatzmaterial, welches vom Fluid möglichst gleichmäßig durchströmt werden soll, kann nährungsweise als poröser Volumenkörper angesehen werden. Das Knochenersatzmaterial stellt je nach Porosität einen unterschiedlichen Strömungswiderstand dar. Bei Materialien mit großen Poren, kann der Strömungswiderstand durch ein optional zu verwendendes Gitter eingestellt werden. Es wird angenommen, dass sich der Tropfen nach dem Auftreffen gleichmäßig über dem Knochenersatzmaterial bzw. dem Gitter verteilt. Die sich ausbildende Flüssigkeitssäule sickert anschließend durch das Knochenersatzmaterial und sammelt sich unterhalb wiederum zu einem Tropfen. Die Strömungsgeschwindigkeit im Knochenersatzmaterial ist demzufolge eine Funktion von Porosität des Knochenersatzmaterials, Fluideigenschaften und hydrostatischem Druck über dem Knochenersatzmaterial.

2.4 Fertigung

Prinzipiell ist die Zellbesiedelungskammer als Einwegprodukt konzipiert. Konstruktionsbedingt wäre eine Reinigung, wenn überhaupt zuverlässig möglich, ökonomisch nicht sinnvoll. Als Einwegprodukt muss die Zellbesiedelungskammer sehr günstig zu fertigen sein. Als Fertigungsverfahren für Gehäuse, Vorratsbehälter und Scaffold-Träger ist das Spritzgussverfahren zu favorisieren. Für den Ausflusskanal sollte wenn möglich auf Standardkomponenten wie Edelstahlkapillaren oder Kunststoffschläuche zurückgegriffen werden. Die Verwendung von Standardkomponenten ist insbesondere vor dem Hintergrund der preisgünstigen Fertigung von Interesse. Die Befüllung der Zellbesiedelungskammer soll durch ein Septum erfolgen. Solche Membranen sind am Markt verfügbar und können als Standardbauteil in die Konstruktion integriert werden. Bei allen verwendeten Materialien ist darauf zu achten, dass sie medizinisch unbedenklich sind und keine besonderen Ansprüche hinsichtlich der Entsorgung stellen.

2.5 Demonstrator

Auf Grundlage der Erfahrungen, die mit den ersten Labormustern gesammelt wurden, und um die grundsätzliche Funktionalität der teilweise veränderten Komponenten der Zellbesiedlungskammer zu überprüfen, wurde ein Demonstrator aufgebaut. Dieser ermöglichte es einige Voruntersuchungen durchzuführen, bevor eine aufwendige Modellbildung mit anschließender Validierung vorgenommen wird. Um eine schnelle und kostengünstige Fertigung zu gewährleisten, wurde darauf geachtet, dass die verwendeten Materialien für den Demonstrator leicht zu fügen, spanend zu bearbeiten und transparent sind. Als Basis für die Vorratsbehälter und das Gehäuse wurden handelsübliche Rohre aus PMMA verwendet. Das Gehäuse wurde zweiteilig ausgeführt und ist mittig durch ein Gewinde verbunden. Stirnseitig werden die Gehäusehälften mit Platten aus PMMA verklebt und so verschlossen. Für die Gehäusehälften wurden PMMA-Rohre mit einem Außendurchmesser von 50 mm und einer Wandstärke von 5 mm verwendet.



Abbildung 2-6: Demonstrator Zellbesiedelungskammer (links), geöffnete Zellbesiedelungskammer mit Scaffold aus Hydroxylapatit (rechts)

2.5.1 Dimensionierung Vorratsbehälter

Bei der Dimensionierung der Vorratsbehälter wird in erster Instanz auf Vorgaben aus dem medizinischen Umfeld zurückgegriffen, siehe hierzu Kapitel 2.2. Die Zellbesiedelungskammer soll in der späteren praktischen Anwendung mit Blut oder Knochenmarkpunktat betrieben werden. In der ersten Beispielausführung soll die Zellbesiedelungskammer zylindrische Scaffolds mit einem Durchmesser von 9 mm und einer Höhe von 5 mm aufnehmen. Um Scaffolds der beschriebenen Dimension ausreichend mit Fluid zu durchströmen, wurde eine Flu-

idvolumen von 15 ml definiert. Für die Vorratsbehälter wurde PMMA-Rohr mit einem Außendurchmesser von 40 mm und einer Wandstärke von 5 mm verwendet. Der Innendurchmesser der Vorratsbehälter beträgt 30 mm. Die Vorratsbehälter sollen 15 ml Fluid aufnehmen. Das Gesamtvolumen V und die Grundfläche, welche sich mit Hilfe des Radius r berechnen lässt, sind bekannt. So lässt sich die Höhe h der Vorratsbehälter über den Zusammenhang:

$$V = \pi \cdot r^2 \cdot h \quad (2.1)$$

berechnen. Man ermittelt eine Mindesthöhe von 22 mm. Prinzipbedingt muss der Vorratsbehälter aber mindestens die doppelte Höhe besitzen, um das rückströmende Fluid aufnehmen zu können. Für die auf mittlerer Höhe des Vorratsbehälters eingebrachten Rücklauföffnungen wird eine Höhe von 5 mm festgelegt. Um die Fertigung zu vereinfachen, wird für die Vorratsbehälter eine Gesamttinnenhöhe von 50 mm festgelegt.

2.5.2 Dimensionierung Ausflusskanal

Die Strömungsgeschwindigkeit oder Tropfgeschwindigkeit in der Zellbesiedelungskammer wird neben Dichte, Viskosität und Oberflächenspannung des Fluids maßgeblich von den geometrischen Abmessungen des Ausflusskanals bestimmt. Bei Vorversuchen mit den ersten Labormustern, siehe Abbildung 2-5, wurde festgestellt, dass die Verwendung von Ausflusskanälen mit sehr geringen Innendurchmessern nicht sinnvoll ist. Bei Ausflussversuchen mit Blut kam es nach kurzer Zeit zum Verschluss der Ausflusskanäle. Teilweise konnte gar kein Flüssigkeitsstrom durch den Ausflusskanal initiiert werden. Der Innendurchmesser des Ausflusskanals musste für eine robuste Funktionalität des Systems Zellbesiedelungskammer deutlich vergrößert werden. Um trotz des vergrößerten Innendurchmessers einen ausreichend großen Strömungswiderstand zu generieren, musste die Länge des Ausflusskanals entsprechend vergrößert werden. Um die Höhe des Gesamtaufbaus nicht auf ein unpraktikables Maß anwachsen zu lassen, wurde der Ausflusskanal in Form einer Helix ausgeführt. Aufgrund der guten Verarbeitbarkeit und der günstigen Materialeigenschaften, im Hinblick auf die Anwendung, wurde ein PTFE-Schlauch als Basis für den Ausflusskanal verwendet. Der PTFE-Schlauch wurde durch eine entsprechende Stützstruktur in Form einer Helix gebracht. Für den in Abbildung 2-6 dargestellten Demonstrator wurde ein PTFE-Schlauch mit einem Innendurchmesser von 1,6 mm und einer abgewickelten Länge von 300 mm verwendet.

2.6 Voruntersuchungen

Mit Hilfe des in Abbildung 2-6 dargestellten Demonstrators wurde ein Scaffold (TUTOBONE®, Fa. Tutogen Medical GmbH) mit einer mit Lebensmittelfarbstoff (A E 124) versetzten Ersatzlösung durchströmt. Der Scaffold wurde anschließend mittig geteilt, um den Erfolg der Durchströmung qualitativ beurteilen zu können. Wie in Abbildung 2-7 ersichtlich ist der Scaffold komplett eingefärbt was auf eine vollständige Durchströmung des Materials schließen lässt.

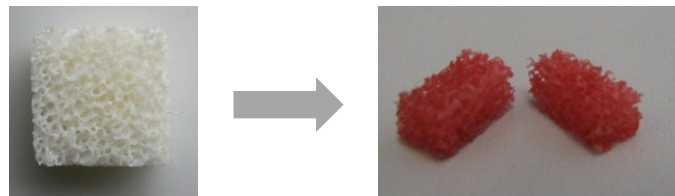


Abbildung 2-7: Qualitativer Nachweis der Durchströmung von Scaffold aus boviner Spongiosa

Zusätzlich wurden mit dem in Abbildung 2-6 dargestellten Demonstrator Versuche mit humanem Blut durchgeführt. Das System wurde hierbei mit ca. 15 ml humanen Blutes befüllt und so positioniert, dass es zu einem durch die Schwerkraft induzierten und durch den helixförmigen Ausflusskanal regulierten Flüssigkeitsstrom kommen konnte. Das System zeigte hierbei stets gutes Anlaufverhalten und einen robusten Strömungsverlauf über die gesamte Prozessdauer. Die Zeit, die es benötigte, bis der mit 15 ml Blut befüllte Vorratsbehälter leer gelaufen war, lag im Mittel bei etwas mehr als 5 min. Die ermittelten Zeiten lagen somit an der unteren Grenze der Vorgabe von 5...10 min.

Motiviert durch die positiven Ergebnisse der Voruntersuchungen sollte eine Modellbildung für das System Zellbesiedelungskammer inklusive Knochenersatzmaterial durchgeführt werden. Ziel ist es, anhand des Modells das Systemverhalten bei veränderten Parametern vorauszusagen, z.B. wie verändert sich die Ausflusszeit wenn der Durchmesser oder die Länge des Ausflusskanals verändert wird. Somit wäre es möglich, die Strömungsgeschwindigkeiten bzw. Ausflusszeiten des Vorratsbehälters der Zellbesiedelungskammer an neue Anforderungen anzupassen. Diese neuen Anforderungen werden durch Vorgaben aus der Medizin und Zellbiologie definiert. Soll die Zellbesiedelungskammer beispielsweise zur Vitalisierung von anderen als den in dieser Arbeit untersuchten Knochenersatzmaterialien oder für anders dimensionierte Scaffolds eingesetzt werden, ist gegebenenfalls eine Anpassung der Strömungsgeschwindigkeit notwendig, um eine optimale Zelladhäsion auf den zu vitalisierenden Scaf-

folds zu erreichen. Neben der Anpassung an veränderte Scaffolds ist auch eine Anpassung der Zellbesiedelungskammer an Flüssigkeiten mit veränderten Eigenschaften denkbar. Um die Funktionskomponenten der Zellbesiedelungskammer mit möglichst geringem Aufwand an neue Anforderungen anpassen zu können, ist ein Modell des gesamten Systems notwendig.

Um die entstandenen Modelle validieren zu können, wird eine Flüssigkeit benötigt, welche reproduzierbare rheologische Eigenschaften aufweist. Da Blut in seinen rheologischen Eigenschaften stark variieren kann, ist es als Referenzflüssigkeit für die Validierung der Modelle ungeeignet. Es wird eine Versuchsflüssigkeit benötigt, welche möglichst viele rheologischen Eigenschaften von Blut nachbildet, welche für die jeweilige Betrachtung von Interesse sind.

3 Versuchsflüssigkeit für experimentelle Untersuchungen

3.1 Grundlagen

3.1.1 Fluidcharakteristika

Als Eingangsgrößen für eine Berechnung von Vorratsbehälter, Ausflusskanal und Sickerströmung durch das Knochenersatzmaterial sind neben geometrischen Abmessungen in erster Linie die Fluideigenschaften und die Interaktion zwischen Fluid und Oberflächen von Bedeutung. Von besonderem Interesse sind die Dichte, die Viskosität und die Oberflächenspannung des Fluids.

- Dichte ρ

Die Dichte eines Stoffes ist laut DIN 1306 als Quotient aus seiner Masse m zu seinem Volumen V definiert.

$$\rho = \frac{m}{V} \quad (3.1)$$

Gebräuchliche Einheiten sind Gramm pro Kubikzentimeter oder Kilogramm pro Liter. Die Dichte lässt sich im einfachsten Fall durch Messen von Volumen und Gewicht bestimmen. Lässt sich das Volumen aufgrund unregelmäßiger Oberflächen schwer bestimmen, ist eine Bestimmung durch den Auftrieb den ein Körper in einer Flüssigkeit erzeugt möglich.

- Viskosität η

Die Viskosität ist laut DIN 1342 als Eigenschaft eines fließfähigen (vorwiegend flüssigen oder gasförmigen) Stoffsystems definiert, eine von der Verformungsgeschwindigkeit abhängige Spannung aufzunehmen. Umgekehrt können Schub- und Tangentialspannungen als Ursache für eine Verformungsgeschwindigkeit im Fluid angesehen werden. Die Viskosität ist ein Maß für die Zähflüssigkeit oder innere Reibung eines Fluids. Je höher die Viskosität desto dickflüssiger und je niedriger desto dünnflüssiger ist ein Fluid. Bei zähen Fluiden sind die Teilchen stärker aneinander gebunden und so weniger beweglich. Als Modellannahme für die Viskosität oder innere Reibung einer Flüssigkeit können aneinander vorbeigleitende Molekül-

schichten dienen. Um die Moleküle gegeneinander zu verschieben, ist eine bestimmte Kraft notwendig. Der Zusammenhang zwischen dieser Kraft und dem Verhalten des Fluid wird durch die Viskosität definiert. Der Quotient aus Schubspannung und Schergeschwindigkeit wird als dynamische Viskosität bezeichnet.

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \quad (3.2)$$

Die dynamische Viskosität η von Flüssigkeiten ist temperaturabhängig, sie wird mit steigender Temperatur kleiner. Bei Flüssigkeiten kann zwischen newtonschen und nicht-newtonschen Flüssigkeiten unterschieden werden. Bei newtonschen Flüssigkeiten ist die dynamische Viskosität nicht von der Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$ abhängig. Bei nicht-newtonschen Flüssigkeiten ist die dynamische Viskosität neben der Temperatur auch von der Schergeschwindigkeit abhängig. Man kann zwischen verschiedenen Verhalten der Flüssigkeit unterscheiden. Ist die dynamische Viskosität η nicht konstant, sondern verringert sich mit zunehmender Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$, spricht man von Strukturviskosität, eine Viskositätszunahme wird als Dilatanz bezeichnet. Ist die dynamische Viskosität zusätzlich eine Funktion der Zeit wird das Verhalten als Thixotropie/Rheopexie bezeichnet. Muss zum Erreichen des Fließzustandes erst eine Mindestschubspannung überwunden werden ist von einer Fließgrenze die Rede.

- Oberflächenspannung

Die Oberflächenspannung ist die Ursache dafür, dass Flüssigkeiten bestrebt sind möglichst kleine und damit energetisch günstige Oberflächen anzunehmen. Als Beispiel sei ein frei fallender Flüssigkeitsstrahl genannt, welcher in einzelne Tropfen zerfällt. An der Oberfläche einer realen Flüssigkeit treten Effekte auf die eine resultierende Kraft F_R , welche ins Innere der Flüssigkeit gerichtet und ungleich Null ist, zu Folge haben. Im Inneren der Flüssigkeit ist diese Kraft im zeitlichen Mittel Null.

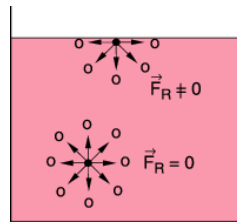


Abbildung 3-1: Resultierende Anziehungskraft der umgebenden Moleküle auf ein Molekül, exemplarisch für ein Molekül im Inneren der Flüssigkeit und an der Oberfläche [7]

Soll ein Molekül aus dem Inneren der Flüssigkeit an die Oberfläche befördert werden, muss Arbeit verrichtet werden, welche dieser Kraft entgegen wirkt. Um die Oberfläche der Flüssigkeit um den Betrag ΔA zu vergrößern, muss Energie vom Betrag ΔW aufgebracht werden. Der Quotient ε aus verrichteter Arbeit und gewonnener Oberfläche wird als spezifische Oberflächenenergie bezeichnet.

$$\varepsilon = \frac{\Delta W}{\Delta A} \quad (3.3)$$

Die Größe von ε ist abhängig von den Bindungskräften, die zwischen den Molekülen wirken. Messtechnisch kann die Oberflächenenergie durch folgenden Aufbau erfasst werden. Ein Flüssigkeitsfilm wird durch einen Draht in U-Form und einen verschiebbaren Bügel mit der Länge L begrenzt. Der Flüssigkeitsfilm hat eine Oberfläche von $A = 2 \cdot L \cdot s$. Soll der Bügel um die Strecke Δs verschoben und so die Flüssigkeitsoberfläche entsprechend vergrößert werden muss die Kraft F aufgebracht werden. Die verrichtete Arbeit ergibt sich aus:

$$\begin{aligned} \Delta W &= F \cdot \Delta s = \varepsilon \cdot 2 \cdot L \cdot \Delta s \\ &= \varepsilon \cdot \Delta A \end{aligned} \quad (3.4)$$

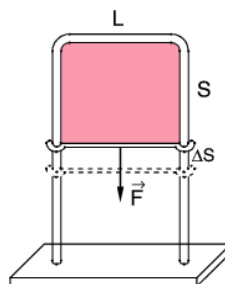


Abbildung 3-2: Bestimmung der Oberflächenspannung durch Messung der Kraft am Bügel [7]

Die hieraus resultierende Zugspannung wirkt tangential zur Oberfläche und wird als Oberflächenspannung bezeichnet.

$$\sigma = \frac{F}{2 \cdot L} \quad (3.5)$$

Nach Gl. (3.4) gilt:

$$\sigma = \varepsilon = \frac{\Delta W}{\Delta A} \quad (3.6)$$

3.1.2 Biomedizinische Grundlagen

3.1.2.1 Blut

In der geplanten praktischen Anwendung wird die Zellbesiedelungskammer mit humanem Blut oder Gemischen aus Blut und beispielsweise Knochenmarkpunktat betrieben. Blut ist eine Körperflüssigkeit, die im Wesentlichen aus dem Blutplasma und einem zellulären Anteil besteht. Bei den Blutzellen wird zwischen Erythrozyten (rote Blutkörperchen), Leukozyten (weiße Blutkörperchen) und Thrombozyten unterschieden (Blutplättchen). Beim Blutplasma handelt es sich um eine wässrige Lösung, deren Hauptbestandteil Wasser etwa 90 % ausmacht. Die restlichen Bestandteile des Blutplasmas sind Proteine, Salze, Nährstoffe, Stoffwechselprodukte, Enzyme und Hormone. Weiterer Bestandteil des Blutplasmas ist Fibrinogen. Wird dem Plasma das Fibrinogen entzogen, kommt es zur Gerinnung des Blutes. Bei humanem Blut handelt es sich um eine heterogene Flüssigkeit. Flüssigkeit und korpuskuläre Teilchen liegen in einer Suspension vor. Der relative Feststoffanteil im Blut wird durch den Hämatokrit (HK) beschrieben. Beim erwachsenen Mann liegt der HK im Mittel bei 0,47, bei einer erwachsenen Frau bei 0,42. Dies entspricht 47 %, bzw. 42 % fester Bestandteile im Blut. Folge dieser Zusammensetzung ist ein strukturviskoses und viskoelastisches Verhalten. Die veränderliche Viskosität des Blutes wird in der Literatur auch als apparente oder scheinbare Viskosität bezeichnet.

Die rheologischen Eigenschaften, insbesondere die Viskosität, werden durch folgende Parameter charakterisiert [8] [9]:

- Hämatokrit
- Temperatur
- Gefäßdurchmesser (Fahraeus-Lindqvist-Effekt)
- Fließgeschwindigkeit bzw. Scherrate
- Wechselwirkungen zwischen Blutzellen (z.B. Zellaggregation, Deformation (besonders der Erythrozyten))

In [10] wird ergänzend auf eine Fließgrenze hingewiesen. Im Vergleich zum Einfluss des strukturviskosen Verhaltens ist diese, bei fließendem Blut mit einem HK $< 0,5$, jedoch zu vernachlässigen. Bei mikroskalierten System (z.B. Lab-on-Chip-Systeme) oder in Kapillaren (Durchmesser $< 6 \mu\text{m}$) sind die viskoelastischen Eigenschaften durchaus von Relevanz [8]. Die Größenordnungen liegen hier unterhalb menschlicher Arterien und Venen (Durchmesser ca. 40 - 50 μm). Bei makroskalierten Systemen (z.B. Blutgefäße mit einem Durchmesser von ca. 4 mm) gilt es als konform das Blut als unelastisch zu betrachten.

3.1.2.2 Blutersatzflüssigkeiten

Für experimentelle Untersuchungen in vitro stellt sich eine Ersatzlösung für Blut oft als geeigneter dar. Handhabbarkeit, Verfügbarkeit und Reproduzierbarkeit der rheologischen Eigenschaften sind hier besser gegenüber Blut. Ziel einer solchen Ersatzlösung ist es, die rheologischen Eigenschaften von Blut möglichst gut nachzuahmen. Die bereits angesprochenen komplexen rheologischen Eigenschaften von Blut machen es jedoch unmöglich eine Ersatzlösung zu generieren, welche sämtliche rheologische Eigenschaften des Blutes darstellen kann. Es ist sinnvoll, je nach zu analysierender Problemstellung, geeignete Vereinfachungen zu treffen. In [10] wird postuliert, dass die Vernachlässigung der Strukturviskosität für hämodynamische Modelle mit hohen Strömungsgeschwindigkeiten lange Zeit als konform galt. Blut wird hier als näherungsweise newtonsche Flüssigkeit betrachtet, was mit der konstanten Viskosität ab einer bestimmten Scherrate begründet wird. Nach [10] sind dies für $T = 37^\circ\text{C}$, HK 44 - 45 % und einer Scherrate ab ca. $\dot{\gamma} \sim 250 \text{ s}^{-1}$ etwa $\eta \sim 3,5 \text{ mPas}$. Hierfür wurden Messdaten

von Vollblut mit einem HK von 44 - 45 % ausgewertet, welche von Wells und Merrill (1961), Chien (1970), Dizel und Kampmann (1970) und Chien et al. (1996) erhoben wurden, siehe hierzu Abbildung 3-3.

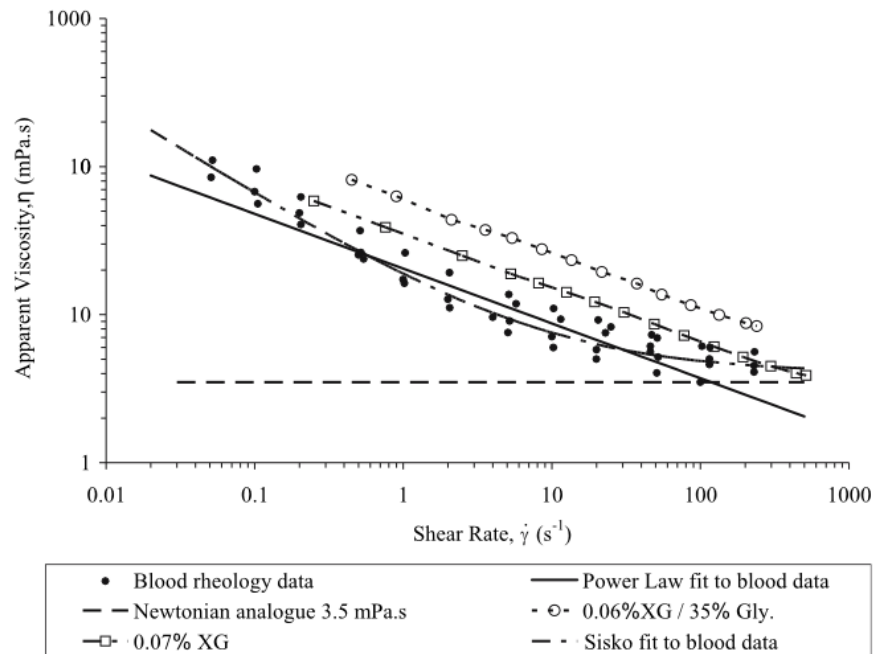


Abbildung 3-3: Abschätzung des realen Viskositätsverlaufs für Vollblut mit einem HK 44-45 % [10]

Bei einer Betrachtung der mittleren Scherraten, welche sich aus Gefäßdurchmesser und mittlerer Strömungsgeschwindigkeit ergeben, sind diese Vereinfachungen zutreffend [10]. Verallgemeinerungen für das gesamte Strömungsbild sind hieraus jedoch nicht anzustellen, da die lokalen Scherraten sehr variabel sein können. In [10] werden newtonsche Blutersatzflüssigkeiten auf Wasser/Glycerin Basis (50 Ma % bzw. 63 Ma % Glycerin) mit nicht-newtonschen Lösungen auf Wasser/Xanthan (0,07 Ma % Xanthan) bzw. Wasser/Xanthan/Glycerin Basis (0,06 Ma % Xanthan, 35 Ma % Glycerin) verglichen. Bei Experimenten mit zeitvariablen Volumenströmen und variierenden Rohrdurchmessern wurde beobachtet, dass sich die Scherrkräfte für newtonsche und nicht-newtonsche Flüssigkeiten im Wandbereich signifikant unterscheiden. Dies ist ein Indiz dafür, dass newtonsche Blutersatzflüssigkeiten nicht uneingeschränkt in der Lage sind das Strömungsverhalten einer nicht-newtonschen Flüssigkeit, wie Blut, in ausreichendem Maße wiederzugeben.

3.2 Auswahl einer geeigneten Blutersatzflüssigkeit

Die Blutersatzflüssigkeit soll dazu dienen, die rechnerisch ermittelten Druckverluste experimentell zu verifizieren. Mit ihrer Hilfe sollen Vergleichswerte zu den Rechenmodellen, sowohl für die Knochenersatzmaterialien als auch für die Funktionskomponenten der Zellbesiedelungskammer, erhoben werden.

Bei der Verwendung einer strukturviskosen Blutersatzflüssigkeit ist die dynamische Viskosität von der Scherrate abhängig. Die Scherrate wird im hier vorliegenden Fall durch die jeweils durchströmten Querschnitte und die Strömungsgeschwindigkeit der Flüssigkeit in diesen Querschnitten bestimmt und variiert somit sehr stark. Weiterhin stellt es sich als äußerst schwierig da, Aussagen über die Scherung der Flüssigkeit im Inneren der zu untersuchenden Scaffolds, insbesondere der auf Basis boviner Spongiosa, zu machen. Bei den Scaffolds aus boviner Spongiosa handelt es sich um natürlich gewachsenes Material welches einen unregelmäßigen Aufbau aufweist. Die Definition, bzw. Modellierung eines Querschnittes, welchen man als Grundlage für die Scherung der Flüssigkeit heranziehen könnte, stellt sich somit als äußerst schwierig da. Als Entscheidungshilfe bei der Auswahl einer geeigneten Blutersatzflüssigkeit soll eine grobe Abschätzung der Scherrate, wie sie bei der Strömung im Ausflusskanal auftritt, dienen. Eine überschlägliche Berechnung der Scherrate $\dot{\gamma}$ erfolgt anhand der Zusammenhänge nach Gl. (3.7) - (3.9). Eine Berechnung nach Gl. (3.7) setzt eine laminare Strömung und ein parabolisches Strömungsprofil im Ausflusskanal der Zellbesiedelungskammer voraus. Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit u_{mittel} wird näherungsweise aus dem Nennvolumenstrom \dot{V}_{nenn} und der durchströmten Fläche A des Ausflusskanals berechnet. Die maximale Strömungsgeschwindigkeit u_{max} liegt somit, entsprechend einem parabolischen Strömungsprofil, in der Mitte des Ausflusskanals vor. Der Radius r beschreibt den halben Schlauchinnendurchmesser.

$$u_{mittel} = \frac{\dot{V}_{nenn}}{A} \quad (3.7)$$

$$u_{max} = 2 \cdot u_{mittel} \quad (3.8)$$

$$\dot{\gamma} = \frac{u_{max}}{r} \quad (3.9)$$

Für die in Frage kommenden Schlauchinnendurchmesser (1,5 mm und 1,6 mm) wurden Scherraten in Abhängigkeit des Volumenstroms berechnet, siehe Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1: Berechnete Scherraten im Ausflusskanal

	Schlauchinnendurchmesser 1,5 mm	Schlauchinnendurchmesser 1,6 mm
\dot{V} [ml/min]	$\dot{\gamma}$ [1/s]	$\dot{\gamma}$ [1/s]
1	90,54	74,60
2	181,08	149,21
3	271,62	223,81
4	362,17	298,42
5	452,71	373,02
6	543,25	447,62
7	633,79	522,23
8	724,33	596,83
9	814,87	671,43
10	905,41	746,04
11	995,96	820,64
12	1086,50	895,25

Die in der Zellbesiedelungskammer angestrebten Volumenströme liegen im Bereich von 3 ml/min, vergleicht man hierzu Tabelle 3-1 stellt man fest, dass die überschläglich berechneten Scherraten im Bereich von 250 s^{-1} liegen. Siehe hierzu auch Abbildung 3-3.

Die Blutersatzflüssigkeit soll reproduzierbare, vergleichbare Versuche bei variierenden Volumenströmen und unterschiedlich dimensionierten durchströmten Querschnitten ermöglichen. Als Versuchsflüssigkeit für weiterführende Versuche wird, bezugnehmend auf die Ausführungen in [10], eine newtonsche Blutersatzflüssigkeit mit einer Viskosität von 3,5 mPas gewählt.

3.3 Herstellung und experimentelle Analyse einer Blutersatzflüssigkeit

Ziel ist es eine Ersatzflüssigkeit herzustellen, welche bei Raumtemperatur ($T = 20 \pm 1 \text{ °C}$) das Verhalten von Vollblut (HK 0,45) bei Körpertemperatur ($T = 37 \text{ °C}$) nachbildet. Die newtonsche Blutersatzflüssigkeit basiert auf einer Mischung aus Glycerin und destilliertem Wasser. Da sowohl Glycerin als auch destilliertes Wasser newtonsche Flüssigkeiten sind, zeigt auch die Mischung dieser beiden Komponenten das Verhalten einer scherratenunabhängigen Viskosität. Die dynamische Viskosität von destilliertem Wasser liegt bei $\eta = 1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ($T = 20 \text{ °C}$). In Anlehnung an die vorgestellten newtonschen Blutersatzflüssigkeiten soll eine dynamische Viskosität von $\eta = 3,5 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ eingestellt werden. Das Mischungsverhältnis wurde experimentell ermittelt. Bei einem Anteil von 38,5 Ma % Glycerin stellen sich die gewünschten Eigenschaften ein. Die Massenprozentzahl beschreibt den prozentualen Anteil der jeweiligen Komponente einer Lösung und kann mit Hilfe des Dreisatzes berechnet werden. Die Bestimmung der Massenanteile erfolgt mit einer Analysenwaage (Scaltec; SCB 11).

Die Kontrolle der Viskosität der hergestellten Blutersatzflüssigkeit wird mit einem Rotationsrheometer (HAAKE; Mars 2) unter Verwendung einer Doppelkegel-Messgeometrie ($d = 60 \text{ mm}$; Winkel = 1°) durchgeführt. Für die mit dem Rotationsviskosimeter gemessene dynamische Viskosität wird ein Mittelwert von $\eta = 3,47 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ermittelt. Dieser Wert ist, ausgehend von der manuellen Herstellung der Versuchsflüssigkeit, akzeptabel.

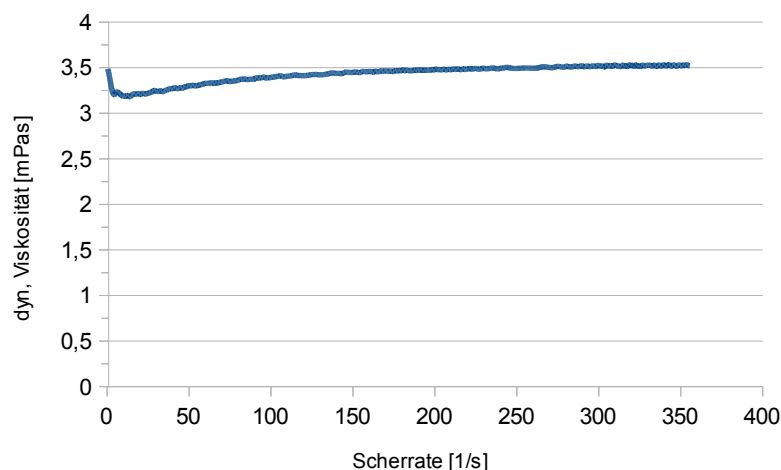


Abbildung 3-4: Viskosität newtonscher Blutersatzflüssigkeit in Abhängigkeit der Schergeschwindigkeit

4 Knochenersatzmaterialien

Die entwickelte Zellbesiedelungskammer soll für die intraoperative Vitalisierung von Knochenersatzmaterial eingesetzt werden. Für die Funktionskomponenten der Zellbesiedelungskammer, für die eingesetzte Zellflüssigkeit und für die verwendeten Knochenersatzmaterialien wurde eine Modellbildung durchgeführt. Die entstandenen Modelle sollen dazu befähigen, die Funktionskomponenten der Zellbesiedelungskammer je nach definierter Anforderung auszulegen. Die Modellierung der Strömung in den Scaffolds soll zudem zu einem besseren Verständnis der Strömungsvorgänge im Scaffold beitragen. Von Interesse sind hier insbesondere die Strömungsgeschwindigkeit in den Kanälen, bzw. Poren der Scaffolds und die daraus resultierende Scherkräfte, die auf die Zellen wirken. Die Fluidströmung im System „Zellbesiedelungskammer“ kann im Wesentlichen in drei Bereiche unterteilt werden:

- Ausfließen aus dem Vorratsbehälter
- Freifallphase
- Durchströmung des Knochenersatzmaterials

Bei der Modellbildung werden die Bereiche Vorratsbehälter und Knochenersatzmaterial gesondert betrachtet. Dies ist möglich, da es Aufgrund der Freifallphase der Flüssigkeit zu keiner Rückwirkung der Strömung im Knochenersatzmaterial auf den Ausflussvorgang des Vorratsbehälters kommt.

Ziel der Modellbildung für die Knochenersatzmaterialien ist es, anhand optisch zu erfassender Parameter den Strömungswiderstand, den der jeweilige Scaffold bereitstellt, vorauszusagen. Anhand der Modelle soll entschieden werden, ob ein Scaffold für den Einsatz in der Zellbesiedelungskammer geeignet ist oder nicht. Wird als Ergebnis der Modellbildung bereits festgestellt, dass das untersuchte Knochenersatzmaterial in Kombination mit der verwendeten Flüssigkeit einen sehr hohen Strömungswiderstand generiert, sodass eine sehr große Flüssigkeitssäule notwendig wäre um die Flüssigkeit durch den Scaffold zu treiben, wäre dies ein Ausschlusskriterium für das entsprechende Knochenersatzmaterial. Der Grund hierfür begründet sich in der Konstruktion der Zellbesiedelungskammer. Die Notwendigkeit einer großen Flüssigkeitssäule würde eine Konstruktion erfordern, welche eine sehr hoch bauende Scaffold-Aufnahme beinhaltet. Die Gesamtabmessungen der Zellbesiedelungskammer, welche als kompaktes, einfach zu handhabendes Tischgerät geplant ist, würden somit auf unpraktikable Maße anwachsen.

Kann der Druckverlust, welcher beim Durchströmen eines bestimmten Materials mit einer bestimmten Geometrie auftritt, berechnet werden, so ist es möglich, den Volumenstrom, welcher durch den Ausfluss aus dem Vorratsbehälter bereitgestellt wird, entsprechend einzustellen. Der Druckverlust im Scaffold und der Volumenstrom, welcher aus dem Vorratsbehälter nachfließt, führen zu einer Strömungsgeschwindigkeit im Scaffold. Die Strömungsgeschwindigkeit im Scaffold bzw. die Leerrohrgeschwindigkeit unmittelbar vor dem Scaffold werden als gegebene Größen durch Kooperationspartner aus der Medizin bereitgestellt. Das Fachgebiet der Medizin wird hierbei durch Prof. Dr. med Matthias Schieker vertreten, Professor für Regenerative Medizin mit Schwerpunkt Stütz- und Bewegungsapparat am Klinikum der LMU München.

Die optimalen Strömungsgeschwindigkeiten werden hierbei durch Versuche, bei denen eine maximale Vitalisierung der Knochenersatzmaterialien angestrebt wird, ermittelt. Dies ist jedoch nicht Inhalt dieser Arbeit.

Die Strömungsgeschwindigkeit wird neben Eigenschaften des Knochenersatzmaterials und der Flüssigkeit im Wesentlichen durch die Druckdifferenz vor und nach dem Scaffold bestimmt. Die Druckdifferenz resultiert aus einer Flüssigkeitssäule, die sich über dem Scaffold ausbildet. Die Flüssigkeitssäule erzeugt den hydrostatischen Druck, welcher im Gleichgewicht mit dem Strömungswiderstand, welchen der Scaffold bereitstellt, den Volumenstrom bzw. die Strömungsgeschwindigkeit steuert, mit dem der Scaffold durchströmt wird. Die Flüssigkeitssäule über dem Scaffold sollte über der Zeit möglichst wenig variieren. Es sollte aus dem gerade aktiven Vorratsbehälter die Menge Flüssigkeit nachfließen, die in der gleichen Zeit durch den Scaffold fließt. Die Strömungsgeschwindigkeit im Scaffold ist messtechnisch nicht zugänglich. Durch Messung erfasst werden können der Volumenstrom, welcher durch den Scaffold fließt, und der Druck vor und nach dem Scaffold. Bei Kenntnis der Querschnittsfläche des Scaffolds kann der Volumenstrom in eine Leerrohrgeschwindigkeit umgerechnet werden. Sind die Größe der notwendigen Flüssigkeitssäule und das Volumen, welches pro Zeiteinheit durch den Scaffold strömt, bekannt, kann der Volumenstrom, welcher aus dem Vorratsbehälter nachfließen muss, abgeleitet werden.

Um ein Modellbildung für die Knochenersatzmaterialien durchführen zu können, sind Kenntnisse über die derzeit eingesetzten Materialien zum Knochenersatz notwendig. Um besser abwägen zu können, welche der verfügbaren Knochenersatzmaterialien für den Einsatz in der Zellbesiedelungskammer am besten geeignet sind, wird kurz der Aufbau von humanem Knochen betrachtet und der Begriff Knochendefekt erläutert.

4.1 Grundlagen

4.1.1 Knochen

Als Knochen oder Knochengewebe wird bei Wirbeltieren ein besonders hartes Stützgewebe bezeichnet. Der Knochen dient Tieren und dem Menschen zur mechanischen Stabilisierung. Weiterhin übernimmt der Knochen die Aufgabe der Speicherung von Calcium und Phosphaten. Der Knochen besteht neben der ihn umgebenden Knochenhaut (Periosteum) aus Knochenzellen, den Osteozyten. Die Osteozyten sind in die „Knochenmatrix“ eingebettet und durch Zellfortsätze verbunden. Der Knochen unterteilt sich in die dichte äußere Schicht, die Corticalis, den porösen Innenraum, die Spongiosa und das gelartige Knochenmark. Die einzelnen Knochenbälkchen werden als Trabekel bezeichnet. Die Nährstoffversorgung im Knochen wird durch ein eigenes Blutgefäßsystem realisiert. Der Knochen unterliegt einem lebenslangen Regenerierungsprozeß. Der Knochenabbau wird durch die Osteoklasten vollzogen, die Bildung neuen Knochengewebes erfolgt durch die Osteoblasten. Knochen kann als Verbundwerkstoff eingeordnet werden. Die Knochenmatrix besteht zum größten Teil aus anorganischem Material ca. 70 %. Bei dem anorganischen Material handelt es sich vorwiegend um Hydroxylapatit. Die restlichen Bestandteile sind Wasser zu ca. 10 % und organische Materialien zu ca. 20 %. Zu den organischen Materialien zählen neben Kollagen vom Typ 1 auch geringere Mengen von Proteoglycanen sowie andere nicht-kollagene Proteine, wie beispielsweise Osteonectin, Osteopontin und Osteocalcin. Die Kombination aus organischen und anorganischen Bestandteilen verleiht dem Knochen seine ihn auszeichnenden mechanischen Fähigkeiten. Der Knochen ist durch das Calciumphosphat sehr hart bzw. steif und durch seine Kollagen-haltige Matrix gleichzeitig elastisch. Zusätzlich muss jedoch eine bestimmte Porosität vorhanden sein, um den Stoffaustausch im Knochen sicherzustellen [11] [12].

4.1.2 Knochendefekt

Knochendefekte können angeboren sein, als Folge von Unfällen auftreten oder durch Erkrankungen hervorgerufen werden. Bei nicht heilenden Knochendefekten als Folge von Unfällen spricht man von Pseudarthrose. Ursache hierfür ist meist unzureichende Durchblutung des Knochens als Folge mehrere Operationen oder einer Infektion. Bei krankheitsbedingten Knochendefekten sind insbesondere Knochendefekte durch Tumore und durch avaskuläre Nekrose von Bedeutung. Bei der Therapie der Tumore wird der Knochen durch die Bestrahlung

oftmals zusätzlich geschädigt. Bei der avaskulären Nekrose sterben Teile des Knochens aufgrund mangelhafter Durchblutung ab.

4.1.3 Knochenersatz

Haben Knochendefekte eine bestimmte Größe überschritten (Critical-Size-Defect) oder wird der Heilungsprozess durch metabolische oder mechanische Faktoren behindert, kann der Einsatz von Knochenersatz sinnvoll sein, da eine vom Körper selbst induzierte Heilung nicht mehr erfolgen kann [13] [14] [15]. Das Knochenersatzmaterial soll verhindern, dass primitives Bindegewebe den Defekt füllt und so die mechanische Stabilität des Knochens leidet.

- Autologes Knochenersatzmaterial

Von autologem Knochenersatzmaterial spricht man bei körpereigenem Material. Das Transplantat wird dem Patienten an einer Stelle, an der ausreichend gesundes Knochengewebe vorhanden ist und die Entnahme hinsichtlich mechanischer Stabilität möglich ist, entnommen und in den Defekt verpflanzt. Großer Vorteil von autologem Knochenersatzmaterial ist, dass es keine Abstoßungsreaktion verursacht. Das autologe Knochentransplantat stellt nach wie vor den "Goldstandard" dar [16] [17] [18]. Der große Nachteil von autologem Knochenersatzmaterial ist die zur Gewinnung des Transplantats notwendige zusätzliche Operation. Eine zusätzliche Operation birgt Risiken wie mögliche Infektionen, Wundheilungsstörungen und Schmerzen. Hieraus leitet sich die Motivation ab, allogenes, xenogenes oder synthetisches Knochenersatzmaterial einzusetzen.

- Allogenes Knochenersatzmaterial

Bei allogenem Knochenersatzmaterial handelt es sich um körperfremdes Material, jedoch von der gleichen Spezies. Allogenes Knochenersatzmaterial unterscheidet sich genetisch von dem des Patienten. Die Knochenneubildungsrate ist nicht so hoch wie bei autologem Material. Vorteil von allogenem Knochenersatzmaterial ist die Verfügbarkeit, es kann in Knochenbanken bevorratet und bei Bedarf genutzt werden. Als Nachteile sind die zu erwartende Immunantwort des Empfängers und das Risiko einer Infektion zu benennen [19] [20].

- Xenogenes Knochenersatzmaterial

Stammt das verwendete Knochenersatzmaterial von einer anderen Spezies als der Empfänger spricht man von xenogenem oder heterogenem Knochenersatzmaterial. Basis für xenogenes Knochenersatzmaterial ist häufig deproteinisierter, mineralischer Rinderknochen, der in seiner

Struktur dem menschlichen spongiösen Knochen entspricht. Neben dem Material auf Basis von Rinderknochen gibt es auch die Möglichkeit xenogenen Knochenersatz aus Hydroxylapatit korallinen Ursprungs zu generieren.

- Alloplastisches Knochenersatzmaterial

Alloplastisches Knochenersatzmaterial kann zum einen vollsynthetisch hergestellt werden oder auf Basis xenogenem Ausgangsmaterials erzeugt werden. Hierzu wird das xenogene Material einer umfangreichen physikalischen und chemischen Bearbeitung unterzogen.

Für den Einsatz in der Zellbesiedelungskammer relevant sind das xenogene und das alloplastische Knochenersatzmaterial. Insbesondere die theoretisch nicht begrenzte Verfügbarkeit und das geringere Infektionsrisiko sind hier als vorteilig zu bewerten.

4.1.4 Poröse Materialien

Die Grundstruktur der in dieser Arbeit untersuchten Knochenersatzmaterialien stellt ein formstabiler, poröser Körper dar. Um die Strömungsverhältnisse in den Knochenersatzmaterialien anhand eines Modells beschreiben zu können, sind Kenntnisse über Größe, Form und Verteilung der Poren notwendig. Die Porosität ε ist eine dimensionslose Stoffkenngröße welche das Verhältnis von Hohlraum (V_{HR}) zu Gesamtvolumen (V_{Ges}) beschreibt.

$$\varepsilon = \frac{V_{HR}}{V_{Ges}} \quad (4.1)$$

Die Gesamtporosität setzt sich aus der geschlossenen und der offenen Porosität (ε_o) zusammen. Als offene Poren werden alle Poren die mit der Atmosphäre in Verbindung stehen definiert. Eine Berechnung der offenen Porosität kann auf Basis des Archimedischen Prinzips anhand der gemessenen Masse der getrockneten Probe (m_1), der scheinbaren Masse der untergetauchten Probe (m_2) und der Masse der flüssigkeitsgetränkten Probe (m_3) erfolgen.

$$\varepsilon_o = \frac{m_3 - m_1}{m_3 - m_2} \quad (4.2)$$

4.1.5 Grundlagen der Modellbildung

Bei der Modellbildung für die Knochenersatzmaterialien und die Funktionskomponenten der Zellbesiedelungskammer muss zunächst entschieden werden, wie aufwendig bzw. detailliert das jeweilige Modell sein muss, um die Strömungsverhältnisse in ausreichender Weise beschreiben und voraussagen zu können. Ein Modell ist immer nur ein teilweises Abbild der Realität. Ziel eines Modells ist es, Abläufe und Prozesse aus der Realität voraussagen. So sollen Experimente und Versuche reduziert und das Verständnis der Prozesse erhöht werden. Modelle können so nicht richtig oder falsch sondern nur nützlich oder nutzlos sein [21]. Grundsätzlich kann zwischen empirischen, halbempirischen und Strukturmodellen unterschieden werden [22].

- Empirische Modellbildung

Bei empirischen Modellbildung wird das System als Blackbox betrachtet. Die Beziehung zwischen Input und Output wird durch einen mathematischen Zusammenhang ausgedrückt, welcher auf experimentell erhobenen Daten beruht und diese möglichst gut wiedergibt [22]. Die innere Struktur und Wirkungsweise des realen Systems bleiben bei dieser Art der Modellbildung unberücksichtigt. Um ein belastbares Modell zu entwickeln, ist bei dieser Art der Modellierung jedoch eine hohe Versuchspunktdichte erforderlich. Nachteil bei dieser Art der Modellbildung ist die fehlende physikalische Bedeutung der Modellparameter und die somit risikoreiche Extrapolation über die Messgrenzen hinaus [22].

- Halbempirische Modellbildung

Bei der halbempirischen Modellbildung wird das System nicht mehr als Blackbox betrachtet. Aufbau und Beschaffenheit des Systems sind, zumindest teilweise, bekannt. Somit besitzen die Modellparameter auch physikalische Bedeutung und es kann eine Einteilung in Einfluss- und Zielgröße vorgenommen werden [22]. Eine vollständige Erfassung der systembeeinflussenden Größen wird auch bei dieser Art der Modellbildung nicht erreicht. Es ist nach wie vor ein, wenn auch gegenüber der rein empirischen Methodik reduzierter, Messaufwand nötig. Für das Ableiten von systembeschreibenden Gesetzmäßigkeiten ist ein erhöhtes naturwissenschaftliches Verständnis des Systems notwendig. Als wesentliche Vorteile können der reduzierte Messaufwand und die verbesserte Möglichkeit der Extrapolation angesehen werden [22].

- Strukturmodell

Bei einem Strukturmodell werden alle Bestandteile und Wirkungsweisen des Systems durch bekannte Gesetzmäßigkeiten (z.B. Schwerkraft) beschrieben. Das Systemverhalten kann so abgeleitet werden [22]. Die Entwicklung eines Strukturmodells ist hinsichtlich des Verständnisses der systembeeinflussenden Strukturen am anspruchsvollsten. Sind alle relevanten Einflussgrößen verstanden und in das Modell eingeflossen, können alle Zielgrößen mit dem Modell ermittelt werden. Die Aufnahme von Messwerten ist nicht mehr notwendig. Das Systemverhalten kann recht genau vorhergesagt werden und auch die Möglichkeit der Extrapolation ist mit dieser Art von Modell möglich [23].

Um die Strömungsvorgänge in den Scaffolds zu beschreiben, werden sowohl halbempirische Modellansätze gewählt als auch ein Strukturmodell entwickelt. Für die Modellierung der Strömung im Vorratsbehälter wird ein halbempirischer Modellansatz gewählt, da nicht alle die Strömung beeinflussenden Effekte durch physikalische Zusammenhänge beschrieben werden können.

4.2 Modellbildung für die Knochenersatzmaterialien

Für die Modellbildung wurden exemplarisch zwei Arten von Knochenersatzmaterialien ausgewählt. Untersucht wurden ein xenogenes Knochenersatzmaterial, basierend auf boviner Spongiosa (Tutobone®, Tutogene Medical GmbH), wie es am Markt erhältlich ist. Zum anderen wurde ein synthetischer oder alloplastischer Scaffold aus Hydroxylapatit, welcher mittels eines 3D-Druckprozesses [24] [25] am Lehrstuhl für Fluidtechnik und Mikrofluidtechnik der Universität Rostock hergestellt wurde, modelliert. Das Basismaterial des 3D-gedruckten Scaffolds ist ebenfalls am Markt etabliert bzw. findet Anwendung in der klinischen Praxis. Grundsätzlich handelt es sich bei beiden Scaffolds um poröse, formstabile Strukturen. Dennoch unterscheiden sich die beiden untersuchten Scaffoldstrukturen in ihrem Aufbau deutlich voneinander. Bereits mit dem bloßen Auge sind deutliche morphologische Unterschiede wahrnehmbar (Abbildung 4-1). Der Scaffold aus boviner Spongiosa ist aufgrund seines natürlich gewachsenen Basismaterials irregulär in Porengröße und Porenverteilung. Der 3D-gedruckte Scaffold ist, bedingt durch den maschinellen Herstellungsprozess, gleichmäßig von vertikalen und horizontalen Kanälen durchzogen. Aufgrund des doch recht unterschiedlichen Aufbaus sind verschiedene Strategien bei der Modellbildung erforderlich.

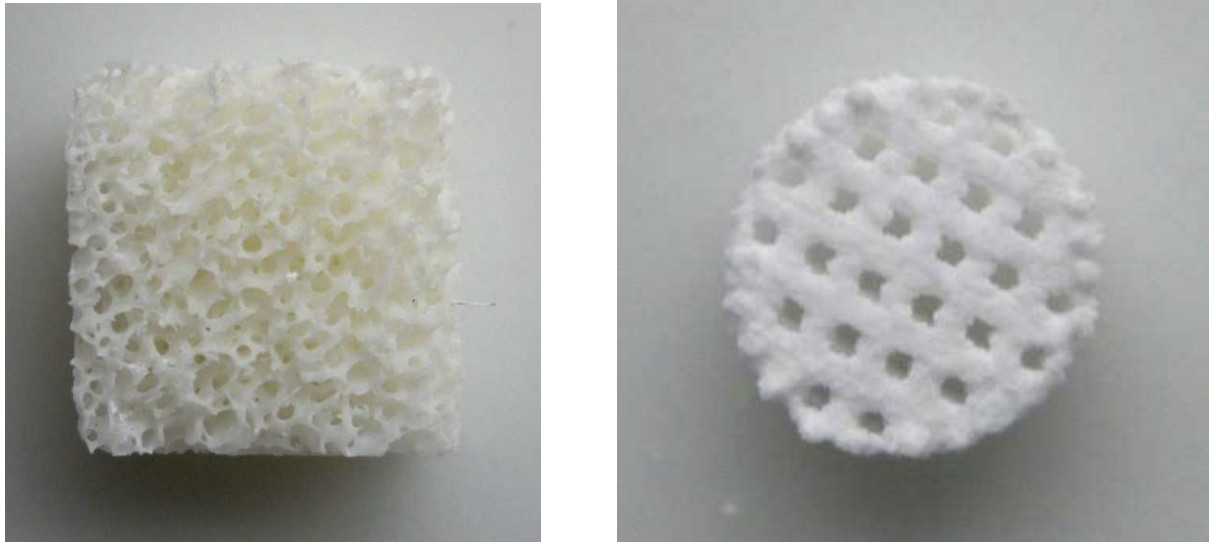


Abbildung 4-1: Scaffold aus boviner Spongiosa (links) und 3D-gedruckter Scaffold (rechts)

Die ausgewählten Scaffolds stellen zwei typische Vertreter für Strukturen zum Knochenersatz dar. Es wurden zwei stark unterschiedliche Strukturen gewählt, um so mit den entstandenen Modellen einen möglichst breiten Bereich von Scaffolds beschreiben zu können.

4.2.1 Vergleichsstruktur für bovine Spongiosa - feste Schwämme (Schäume)

In der Literatur finden sich eine Vielzahl von Definitionen zu dem Begriff "fester Schwamm":

"Feste Schwämme besitzen eine hoch poröse, offenzellige Struktur, bestehend aus verbundenen Stegen. Stege und Hohlräume bilden zwei kontinuierliche Netzwerke, die sich gegenseitig durchdringen. [...] Ein gemeinsames Merkmal aller Schwämme ist ihre hoch poröse und allseitig fluiddurchlässige Netzstruktur."

Andreas Reitzmann et al. ([26], S. 885)

In der Literatur sind für gleiche Strukturen oft die Begriffe „Schaum“ oder engl. „foam“ üblich, der Begriff Schwamm wird allerdings in [26] und [27] als passender angesehen und in Folge dessen für weitere Betrachtungen verwendet.

„Offenporige Schwämme (aus keramischen, metallischem oder polymeren Material) sind zelluläre, feste Strukturen, die aus stabilen, untereinander verbundenen Stegen bestehen. Die Gesamtstruktur bildet ein Netzwerk aus Stegen und Hohlräumen, die einander durchdringen.“

Habisreuther et al. ([27], S. 327)

Sowohl die Definition nach Reitzmann als auch die nach Habisreuther et al. sind auf die Scaffolds bovinen Ursprungs anwendbar. Die charakteristischen Geometrieparameter von festen Schwämmen sind wie folgt definiert [26]:

- Poren (Zellen): polyedrische Räume, jeweils drei Fenster grenzen an einen Steg
- Fenster: polygonal, mit durchschnittlich fünf Seiten, jeweils zwei Zellen sind durch ein Fenster verbunden
- Stege: meist in Form von trigonalen Prismen, jeweils vier treffen sich in einem Knoten

Das Ziel ist die definierten Geometrieparameter auf die bovine Spongiosa anzuwenden. Die Abgrenzung von Poren, Fenstern und Stegen stellt sich bei der natürlich gewachsenen bovinen Spongiosa aufgrund des doch stark variierenden, inhomogenen Aufbaus als recht schwierig dar. Die Wahl eines festen Schwammes als Basis für ein Modell für diese Art von Scaffolds erscheint dennoch sinnvoll. Zum einen sind Modelle für die Durchströmung von Schwämmen in der Literatur umfangreich beschrieben, zum anderen ist der grundsätzliche Aufbau der Strukturen doch recht ähnlich wie in Abbildung 4-2 zu sehen. Leistungsfähige Modelle für die Durchströmung von spongiösem Knochenmaterial sind nicht verfügbar.

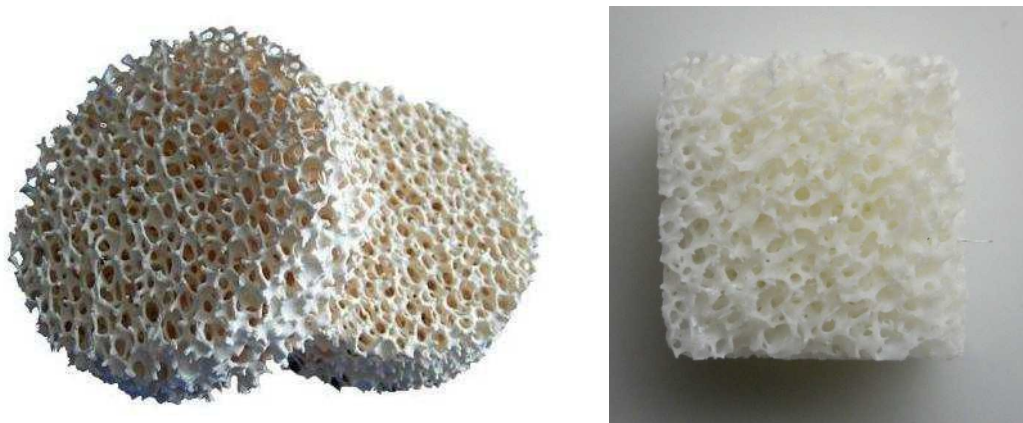


Abbildung 4-2: fester Schwamm aus Keramik (links) [28] und Scaffold aus boviner Spongiosa (rechts)

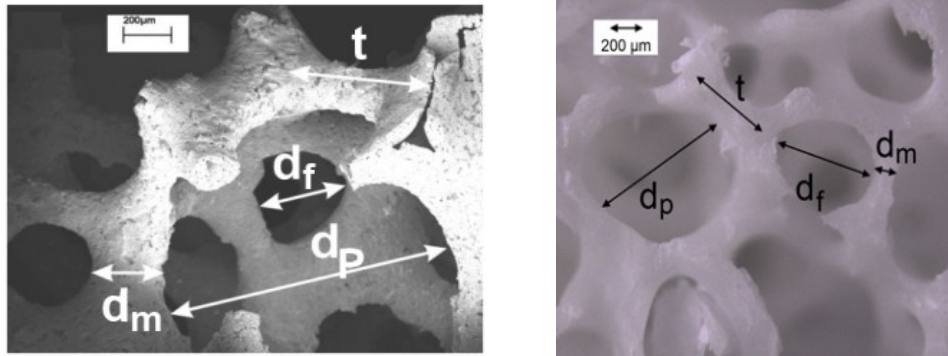


Abbildung 4-3: Detailaufnahme mit charakteristischen Geometrieparametern (Porendurchmesser d_p , Fensterdurchmesser d_f , Steglänge t und Stegdicke d_m) fester (keramischer) Schwamm (links) [26] und bovine Spongiosa (rechts)

4.2.2 Vergleichsstruktur für 3D-gedruckte Scaffolds - kubische Gitterstruktur

Der maschinell hergestellte 3D-gedruckte Scaffold weist im Vergleich zum Scaffold aus boviner Spongiosa eine geordnete Morphologie auf. Die zylinderförmige Grundform ist gleichmäßig von vertikalen und horizontalen Kanälen durchzogen. Die Anzahl der Kanäle wird vor Baubeginn definiert und richtet sich neben den Anforderungen an den Scaffold nach Gesamt- und Kanalgröße. Die vertikalen und horizontalen Kanäle kreuzen sich derart, dass eine kubische Gitterstruktur entsteht. Der Querschnitt der Kanäle ist quadratisch konstruiert. Die 3D-gedruckten Scaffolds werden im Anschluss an den Bauprozess hochtemperaturgesintert. Die geringen Abweichungen von der quadratischen Grundform sind dem Bau- und Sinterprozess geschuldet [24].

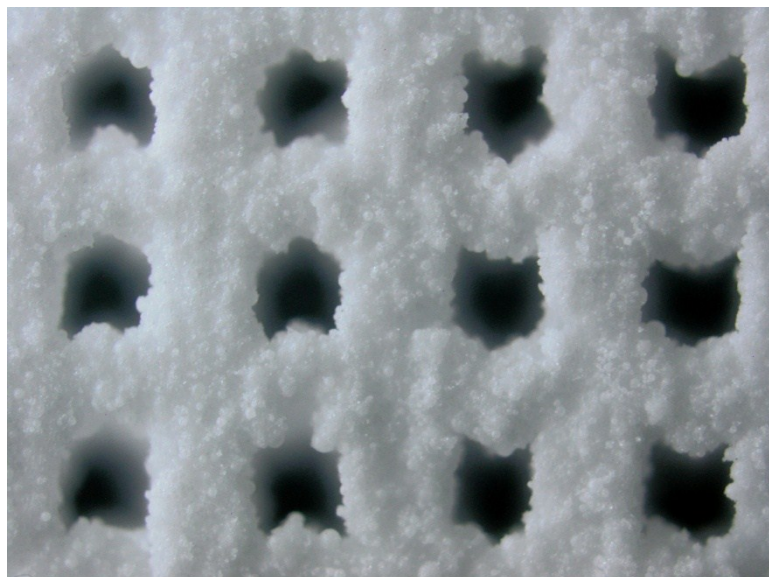


Abbildung 4-4: Draufsicht 3D-gedruckter Scaffold (Vergrößerung 25x)

4.2.3 Modell für Druckverlust bei Durchströmung

Für die Auslegung des Systems Zellbesiedelungskammer ist der Druckverlust, welcher bei der Durchströmung des jeweiligen Scaffold-Typs mit der zellhaltigen Flüssigkeit entsteht, ein entscheidender Parameter. Der bei der Durchströmung entstehende Druckverlust ist eine empirisch zugängliche Größe. Druckverluste bei der Durchströmung von porösen Medien sind in der Literatur umfangreich beschrieben [26]. Auf Basis von Messdaten wurden, zunächst für Partikelschüttungen, Korrelationen entwickelt. Als Grundlage dient in den meisten Fällen die Forchheimer-Gleichung:

$$-\frac{\Delta p}{l} = \frac{\eta}{k_1} u + \frac{\rho}{k_2} u^2 \quad (4.3)$$

Der Druckverlust Δp , welcher bei der Durchströmung einer Probe der Länge l entsteht, hängt neben der dynamischen Viskosität η und der Dichte ρ der Flüssigkeit von der Strömungsgeschwindigkeit u im Leerrohr ab. Die Modellparameter k_1 und k_2 sind Permeabilitätskonstanten. Die Permeabilitätskonstanten hängen von Strukturmerkmalen des zu durchströmenden, porösen Mediums ab.

Das erste Glied der rechten Seite der Forchheimer-Gleichung beschreibt den Druckabfall bei einer zähen Durchströmung nach dem Gesetz von Darcy und wäre für diesen Fall auch allein stehend gültig. Der Index "D" steht für "Darcy-Gesetz".

$$-\frac{\Delta p}{l} = \frac{\eta}{k_D} u \quad (4.4)$$

Je nach Strömungszustand kann die Durchströmung von porösen Materialien in verschiedene Bereiche unterteilt werden. Der erste Bereich der zähen Durchströmung ist für kleine Reynoldszahlen ($Re \leq 3$) definiert. Im zweiten Bereich ($3 < Re \leq 10^4$) wird eine zäh-turbulente Durchströmung angenommen. Im dritten Bereich ($Re > 10^4$) geht man von einer hochturbulenten Durchströmung aus. Bei einer zähen Durchströmung wird der Strömungswiderstand praktisch gesehen nur durch Reibungskräfte verursacht [29]. Bei kleinen Porenweiten, geringen Geschwindigkeiten oder hoher Viskosität des Fluides kann eine Betrachtung gemäß dem

ersten Bereich eine sinnvolle Vereinfachung sein. In realen porösen Strukturen ist es auf Grund der vielfach gewundenen, umgelenkten, sich vereinenden und verzweigenden, erweiterten und verengten Strömungskanäle nicht gerechtfertigt von laminarer Schichtenströmung zu sprechen [29]. Der Zusammenhang nach Darcy gilt also für den ersten Bereich. Von den Stoffkennwerten der Flüssigkeit hat nur die dynamische Viskosität einen Einfluss, die Dichte bleibt unberücksichtigt. Grundlage für das Gesetz nach Darcy ist die Annahme, dass es sich bei der zu durchströmenden Länge l , um eine homogene, isotrope, poröse Schicht mit dem Querschnitt A handelt. Weiterhin wird angenommen, dass die stationäre und isotrope Durchströmung der Schicht mit einem inkompressiblen newtonschen Fluid erfolgt. Das Darcy-Gesetz wurde auf Basis von Partikelschüttungen definiert. Die zu durchströmende Länge l und die Fläche der Schüttung A sollen hierbei groß gegenüber den Partikeln bzw. Poren sein. Einstromverhältnisse und Wandeffekte finden so keine Berücksichtigung. Auch die Beschaffenheit der Partikel wie Form und Oberflächenrauigkeit und Parameter wie die Packungsstruktur, Korngrößen- und Porengrößenverteilung werden nicht berücksichtigt. Aufgrund der Annahme eines homogenen Aufbaus der durchströmten Schicht wird ein zur durchströmten Länge l proportionaler Druckverlust Δp angenommen. Die Permeabilität k_D nach Darcy ist neben dem Leerraumanteil ε vom mittleren Korndurchmesser d_k der Partikel abhängig. Der genaue Grad der Abhängigkeit ist jedoch nicht definiert und müsste nach aktuellem Wissensstand empirisch ermittelt werden [29].

Das zweite Glied der rechten Seite der Forchheimer-Gleichung dehnt den Gültigkeitsbereich auf den zweiten definierten Bereich der zäh-turbulenten Strömung aus [26]. In [30] wird eine weiterführende Spezifizierung dieser Gleichung beschrieben. Diese Spezifizierung nach Ergun und Orning gilt als weitgehend akzeptiert und erweitert die Ausführung von Carman und Kozeny für das turbulente Glied.

$$-\frac{\Delta p}{l} = K_1 \frac{(1 - \varepsilon)^2}{\varepsilon^3} \eta u S_V^2 + K_2 \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon^3} \rho u^2 S_V \quad (4.5)$$

K_1 und K_2 sind Anpassungsgrößen an experimentelle Ergebnisse oder Modelle, ähnlich den Permeabilitätskonstanten k_1 und k_2 der Forchheimer-Gleichung. Eine genauere Definition der Gleichung für sphärische und asphärische Partikelschüttungen aus gebrochenem Mahlgut

(Koks, Erz, Steine) bei denen die Korngrößenverteilung relativ gering ist wurde von Ergun definiert [27].

$$-\frac{\Delta p}{l} = 150 \frac{(1 - \varepsilon)^2}{\varepsilon^3} \eta \frac{u}{d_{32}^2} + 1,75 \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon^3} \rho \frac{u^2}{d_{32}} \quad (4.6)$$

4.2.4 Halbempirische Korrelation der Ergun-Gleichung für feste Schwämme

Die Definition der Permeabilitätskonstanten erfolgt an Hand von Strukturparametern wie der offenen Porosität ε und dem mittleren Partikeldurchmesser d_{32} . Die bislang betrachteten Permeabilitätskonstanten gelten nur für Partikelschüttungen. In [27] wird darauf hingewiesen, dass bei einer direkte Anwendung der Gleichung auf offenporige keramische Schwämme mit einer erheblichen Abweichung der berechneten Druckverluste bei der Durchströmung im Vergleich zu experimentellen Daten zu rechnen ist. Problematisch stellt sich in diesem Zusammenhang die Wahl eines adäquaten Längenmaßes als Äquivalent des mittleren Partikeldurchmessers bei Schüttungen dar. In [26] und [27] sind Korrelationsversuche nach [30] und [31] beschrieben. In [30] werden hierzu verschiedene vereinfachte Modelle für komplexe poröse Strukturen offenporiger keramischer Schwämme untersucht und die berechneten Längenmaße mit eigenen Messdaten verglichen. Die betrachteten Modelle unterschieden sich in ihrer Komplexität. Bei dem einfachsten Modell werden die Poren als parallele Zylinder dargestellt. Besser ist die Modellierung der Poren als Kelvinstruktur. Hierbei wird die Struktur auf Basis einer monomeren Einheitszelle in Form eines Tetrakaidecahedron (Vierzehnflächner) mit 8 hexagonalen und 6 quadratischen Flächen beschrieben. Am aufwendigsten ist die Modellierung der Poren mit zufälligen, unspezifischen Oberflächen. Die Berechnung der spezifischen Oberfläche S_v in Gl. (4.5) erfolgte auf Basis der modellabhängigen Porenabmessungen. Die Porenabmessungen ersetzen in diesem Fall den mittleren Partikeldurchmesser. Je nach Modellansatz können dies beispielsweise der Durchmesser der Zylinder, bei der einfachsten Variante der Modellierung, oder der Durchmesser einer Kreisfläche mit ähnlicher Größe eines hexagonalen Fensters der Kelvin-Struktur sein. Die Ermittlung des Leerraumanteils erfolgt anhand des folgenden Zusammenhangs:

$$\varepsilon = 1 - \frac{\rho_S}{\rho_{FS}} \quad (4.7)$$

Die Dichte des Schwammes ρ_S lässt sich aus Volumen und Gewicht berechnet. Die Festkörperdichte ρ_{FS} ist ein Messwert, welcher mittels eines Pyknometers bestimmt wird. Auf Basis von empirisch gewonnenen Daten zum Druckverlust in verschiedenen Schwämmen wurde eine Korrelation der Konstanten vorgenommen. Hierzu wurden verschiedene α -Al₂O₃ Schwämme mit unterschiedlichen Porenzahlen (PPI 10, 30, 45, 60) vermessen. Abschließend wird ein einfacher Zylinderdurchmesser als Äquivalent für den Partikeldurchmesser empfohlen. Dies begründet sich in erster Linie durch die nur geringeren Abweichungen der Ergebnisse bei den aufwendigeren Modellen [27] [30]. Das Modell wird im Folgenden nach Richardson benannt. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Autoren bei ihrem Realmodell nicht zwischen Poren und Zellen unterschieden haben und eine genaue Definition einer Pore nicht vorgenommen wurde. Es ist also anzunehmen, dass sich der mittlere Durchmesser aus Messwerten von Poren und Fenstern zusammensetzt. Poren und Fenster wurden hierbei durch Kreisflächen angenähert [30].

Die in [31] beschriebene Funktion von Moreira und Coury basiert ebenfalls auf Messdaten in keramischen Schwämmen. Die Abweichungen betragen hier weniger als 8 % für alle untersuchten Proben. Auch bei diesem Modell wird nicht explizit zwischen Poren und Fenstern unterschieden.

4.2.5 Korrelation der Forchheimer-Gleichung anhand von Strukturmodellen

4.2.5.1 Modell Du Plessis Kubisch

Die in [30] und [31] beschriebenen Modelle basieren auf halbempirischen Ansätzen. Grundlage für das in [32] beschriebene Strukturmodell ist die Simulation der Strömung in einem kubischen Steggitter (Abbildung 4-5) in Kombination mit der Forchheimer-Gleichung. Das im Weiteren mit Du Plessis Kubisch benannte Modell baut auf der kubischen Grundstruktur einer einzelnen Pore auf. Die einzelnen Poren werden als RUC (representative unit cell) bezeichnet. Gelingt es, die signifikanten Längenmaße einer RUC, wie in Abbildung 4-5 dargestellt, zu bestimmen, und ist die zu durchströmende Länge der porösen Schicht bekannt, können alle weiteren Größen berechnet werden, welche für die Bestimmung des Druckverlustes bei Durchströmung notwendig sind. Neben dem Leerraumanteil ε ist dies in erster Linie die Tortuosität χ . Die Tortuosität beschreibt die Gewundenheit der Transportgänge in einem po-

rösen Medium, also die relative Weglänge eines Fluidelementes bei Durchströmung dieser Struktur [27].

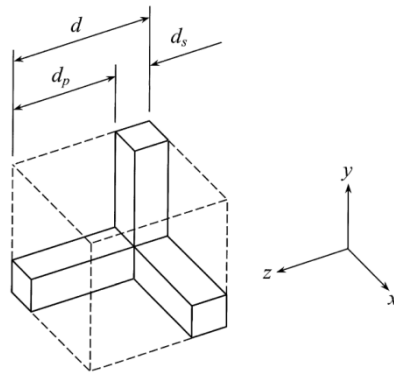


Abbildung 4-5: RUC Einheitszeller mit Parametern: d = charakteristische RUC-Abmessungen; d_p = charakteristische Porenweite; d_s = charakteristische Stegbreite [32]

In [26] werden exemplarisch Werte aus Literaturkorrelationen mit Messdaten für einen Schwamm mit $\varepsilon = 0.87$ und 30 PPI verglichen. Das kubische Strukturmodell nach Du Plessis [32] [26] liefert höhere Druckverluste als die Messungen. Die aus den halbempirischen Modelle nach Richardson [30] [26] und Moreira [31] [26] ermittelten Druckverluste sind zu gering. Die Abweichung nimmt mit steigender Leerohrgeschwindigkeit zu. Das betrachtete Beispiel lässt die Schlussfolgerung zu, dass der Einfluss der geometrischen Eigenschaften der Schwämme auf dem Druckverlust bei den betrachteten Modellen nur unzureichend wiedergegeben wird [26].

4.2.5.2 Modell Du Plessis Kelvin-Struktur

In [32] wird ein weiteres, aufwendigeres aber auch leistungsfähigeres Gittermodell für feste Schwammstrukturen vorgeschlagen. Die kubische Grundstruktur wird hierbei durch eine Kelvin-Struktur ersetzt. Die Modellannahmen und gewählten Parameter müssen auf die komplexere Struktur adaptiert werden. Basis der Kelvin-Struktur bildet ein Tetrakaidecahedron. Die Stege weisen hierbei einen dreieckigen Querschnitt auf. Nach Bestimmung der Steglänge t und der Stegbreite d_m können alle weiteren Geometrieparameter zur Ermittlung des Druckverlustes bestimmt werden.

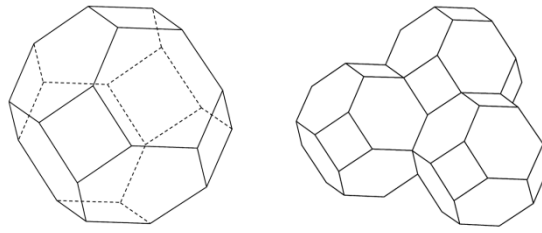


Abbildung 4-6: Tetrakaidecahedron (links), angedeuteter Aufbau einer Kelvin-Struktur (rechts) [32]

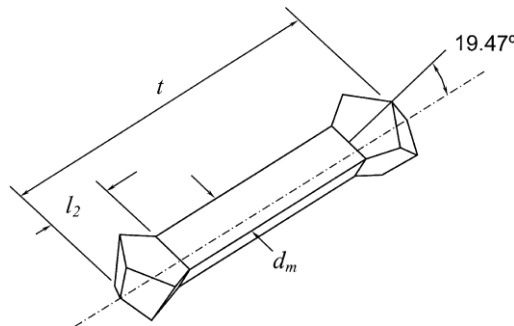


Abbildung 4-7: Geometrieparameter eines Steges einer Kelvin-Struktur [32]

4.2.5.3 Modell Girlich Kelvin-Struktur

Ein weiterer auf der Kelvin-Struktur basierender Modellansatz wird in [33] beschrieben. Bei dem von Girlich et al. vorgestellten Modell wird ein Metallschaum bzw. Metallschwamm anhand seiner Porendichte (PPI) und seiner relativen Dichte ρ_S/ρ_{FS} charakterisiert. Die Größe der Poren wird durch einen gleichwertigen Durchmesser wiedergegeben. Relevante Hilfskoeffizienten liegen tabellarisch vor. Bei den in [32] betrachteten Metallschäumen mit 10, 20 und 30 PPI wird in dem Anwendungsbereich bis max. 3 m/s Leerrohrgeschwindigkeit eine gute Näherung zwischen Mess- und Berechnungswerten erzielt. Die Abweichung bei den ermittelten Druckverlusten liegt bei unter 6 %.

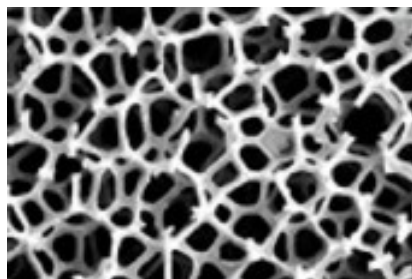


Abbildung 4-8: Metallschaumgitter [33]

4.2.5.4 Modell WP-Struktur

Neben den Modellen, welche auf der Kelvin-Struktur basieren, gibt es auch Modellansätze welche auf noch komplexeren Strukturen aufbauen. Die Weaire-Phelan-Struktur (WP-Struktur) besteht aus acht Zellen. Grundsätzlich baut diese Struktur auf zwei Typen auf, einem Tetrakaidecahedron mit zwölf pentagonalen und zwei hexagonalen Flächen und einem irregulärem pentagonalen Dodekaeder. Bei gleichem Volumen ist die Oberfläche der WP-Struktur im Vergleich zur Kelvin-Struktur um 0,3 % kleiner. Die WP-Struktur wird nach [27] als derzeit beste Struktur zur Beschreibung eines Schaumes angesehen. Jedoch stehen bei den meisten Betrachtungen und Modellierungen die mechanischen Eigenschaften der Schwämme/Schäume im Fokus. Studien, welche die Durchströmung von Schäumen in den Vordergrund stellen, sind selten. Vergleichende Untersuchungen zum Druckverlust, wie sie in [32] für die Kelvin-Struktur durchgeführt wurden, sind für die WP-Struktur derzeit nicht verfügbar. Die Kelvin-Struktur mit ihrer im Vergleich zu WP-Struktur einfacheren Geometrie bildet nach wie vor die Grundlage für die Simulation von Strömungen in Schwämmen. In [27] wird festgestellt, dass sich die Ergebnisse bei der Berechnung der Poren mittels Kelvin- und WP-Struktur stark ähneln. Ein Vorteil, der sich aus der Verwendung der komplizierteren WP-Struktur ergibt, ist, bezogen auf die gestellte Aufgabe, nicht auszumachen.

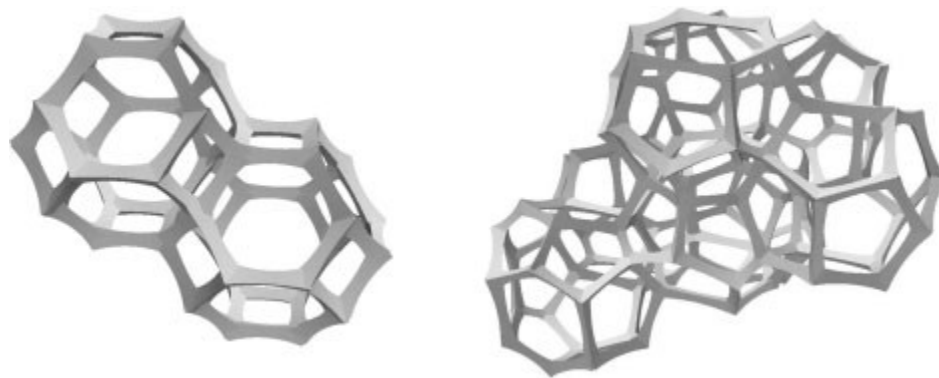


Abbildung 4-9: Kelvin-Struktur (links), Weaire-Phelan-Struktur (rechts) [27]

Die verschiedenen Modellansätze zur Beschreibung der Scaffolds auf Basis boviner Spongiosa bzw. der 3D-gedruckten Scaffolds sind zur besseren Übersicht in Tabelle 4-1 noch einmal zusammengefasst. Weiterhin wurden die für eine Validierung des jeweiligen Modellansatzes zu messenden Parameter herausgestellt. In Tabelle 4-2 sind die für eine Berechnung nach dem Modellansatz von Girlich notwendigen Koeffizienten zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Gegenüberstellung Modellansätze - Durchströmung Scaffold

Scaffold Rinderspongiosa			Scaffold Hydroxylapatit		
Modellart	Strukturmodell		Strukturmodell		
Modell und Autor	Kelvin-Struktur Du Plessis (2002)	Kelvin-Struktur Girlich (2005)	Kubisches Gitter Du Plessis (1994)	Zylindrische-Poren-Modell	
Grundgleichung	Forchheimer-Gleichung/ Navier-Stokes-Gleichung [DuP2]	Eigener Ansatz in Anlehnung an Strömung durch Schüttungen [GIR]	Forchheimer-Gleichung/Navier-Stokes-Gleichung [ARE][DuP2]	Hagen-Poiseuillesches Gesetz [LB2]	
Gleichungen	$-\Delta \frac{p}{l} = \frac{\eta}{k_1} u + \frac{\rho}{k_2} u^2$ $k_1 = \frac{\varepsilon^3 d_p^{0,264}}{1,36 \cdot 10^3 \cdot (1-\varepsilon)^2}$ $k_2 = \frac{\varepsilon^3 d_p^{-0,24}}{1,8 \cdot 10^4 \cdot (1-\varepsilon)}$	$-\Delta \frac{p}{\rho} = \frac{C_f \rho}{2} \frac{u^2}{k} \frac{1}{\sqrt{k}}$ $k = \frac{\varepsilon^2 d_{ref}^2}{36 (\chi-1) \chi}$ $C_f = (3-\chi) (\chi-1) \frac{C_{ref} \chi^{1,5}}{24 \varepsilon^2}$ $C_{ref} = 1 + 10 \left(\frac{\rho u d (\chi-1)}{2 \mu \varepsilon} \right)^{-0,667}$ $a = 2,9 t$	$-\Delta \frac{p}{\rho} = \frac{\xi l u^2}{2 \varepsilon^2 d_\theta}$ $\xi = a0 + a1 + e^{(-Re/61)}$ $Re = \frac{u d_\theta}{\varepsilon \cdot \nu}$ $\rho_s = \frac{\rho_{st}}{\rho_{sg}} = 1,05 \left(\frac{d_m}{t} \right)^2 \left(1 - 0,5 \left(\frac{d_m}{t} \right) \right)$ $\varepsilon = 1 - \rho_s$ $d_\theta = \left(\frac{1}{\rho_s} - 1 \right) d_m$ $d_m \approx \frac{1}{\sqrt{3}} \frac{0,0254 m}{pd} \sqrt{\frac{\rho_s \cdot 2,244}{\pi}}$ $t = \frac{0,0254 m}{pd} \sqrt{\frac{1}{11,3}}$	$-\Delta \frac{p}{l} = \frac{\eta}{k_1} u + \frac{\rho}{k_2} u^2$ $k_1 = \frac{\varepsilon^2 d_p^2}{36 (\chi-1) \chi}$ $k_2 = \frac{\varepsilon^2 (3-\chi) d_p}{2,05 (\chi-1) \chi}$ $\chi = \frac{d}{d_{lub}}$ $d_e = \frac{f}{d_p^2}$ $d_{lub} = d_m + d_p$ $V_f = 3 d_p^2 d_{lub} - 2 d_p^3$ $V_0 = d_{lub}^3$ $\varepsilon = \frac{V_f}{V_0} = \chi \left(\frac{3-\chi}{2} \right)^2$	$\bar{V} = \frac{A \cdot \Delta p d_p \cdot \varepsilon}{32 \cdot \eta l_p}$
	(Mess)Parameter	Struktur: $\varepsilon; d_p; l$ Fluid: $\eta; \rho; u$	Struktur: $t; (d_m)$ Fluid: $\eta; \rho; u; \bar{V}$	Struktur: $d_m; d_p; l$ Fluid: $\eta; \rho; u$	Struktur: $A; d_s; \varepsilon; l_p$ Fluid: $\eta; \rho; \bar{V}$

Tabelle 4-2: Koeffiziententabelle für Modell Girlich [33]

Porendichte [ppi]	Gültiger Bereich für Metallschaumdichte [kg/m ³]	Koeffizienten		
		a0	a1	b1
10	≤ 100	1,50	0,50	320,00
10	> 100 bis 200	1,00	1,00	160,00
10	> 20 bis 300	0,85	1,50	145,00
20	> 250 bis 300	0,75	2,70	50,00
30	> 200 bis 250	0,90	4,50	30,00

4.3 Experimentelle Analyse der Knochenersatzmaterialien

4.3.1 Geometrieanalyse der Scaffolds

Um Druckverlustberechnungen nach den in Tabelle 4-1 zusammengefassten Modellansätzen durchführen zu können, werden Geometrieparameter der Scaffolds benötigt. Die Gesamtabmessungen der Scaffolds werden mit einem Messschieber erfasst. Aufgrund der nicht ideal parallelen Schnittflächen der Scaffolds aus boviner Spongiosa werden für die Hauptabmessungen (Länge l , Höhe h , Breite b) jeweils ein Maximal- und Minimalwert ermittelt und das arithmetische Mittel gebildet. Die Querschnittfläche lässt sich entsprechend aus h und b berechnen. Bei den zylindrischen 3D-gedruckten Scaffolds werden die Länge l und der Durchmesser D gemessen. Die Querschnittfläche kann anschließend mit der Kreisflächenformel rechnerisch ermittelt werden. Die optische Analyse der Scaffolds wird mit einem Mikroskop (Olympus, BX51) durchgeführt. Jeweils 5 Scaffolds aus boviner Spongiosa bzw. 3D-gedruckte Scaffolds werden bei 25x Vergrößerung untersucht. Bei den Proben aus boviner Spongiosa werden Poren, Fenster sowie Steglänge und -breite vermessen. Alle weiteren benötigten Geometrieparameter sind durch Rechnung zugänglich. Da die Poren und Fenster keinen idealen kreisrunden Querschnitt aufweisen, werden die mittleren Durchmesser interpoliert. Durch den herstellungsbedingten Schnitt sind einige Poren und Fenster unvollständig. Poren und Fenster, welche nicht eindeutig differenziert werden können, werden von der Datenaufnahme ausgeschlossen. Durch den unregelmäßigen Aufbau der Spongiosa liegen die Fenster, Poren und Stege oft nicht senkrecht zur Betrachtungsebene, was eine messtechnische Erfassung zusätzlich erschwert. Poren, Fenster und Stege, welche einen zu großen Winkel zur Betrachtungs-

ebene aufweisen, werden aufgrund der verzerrten Darstellung von der Messung ausgeschlossen. Die Anzahl der Messwerte wurde für alle drei Parameter auf $n \geq 10$ definiert. Bei den 3D-gedruckten Scaffolds werden neben der Stegbreite die Breite und Höhe der Kanäle vermessen. Ausgehend von einem quadratischen Kanalquerschnitt werden Breite und Höhe zu einem Wert, der charakteristischen Porenweite d_p gemittelt. Die charakteristische Porenweite dient als Eingangswert für das Rechenmodell nach Du Plessis (kubisch). Als Eingangswert für das Modell, welches auf der Annahme nebeneinander angeordneter Zylinder basiert, wird aus den Messwerten für den quadratischen Kanalquerschnitt ein hydraulischer Durchmesser d_h berechnet. Für die Berechnung des hydraulischen Durchmessers wird der Umfang der Kanäle U_K ermittelt und die Querschnittsfläche A_K bestimmt. Die Anzahl der Kanäle in den 3D-gedruckten Scaffolds liegt bei $n_K = 24$, wobei hier nur Kanäle berücksichtigt werden, welche parallel zur Strömungsrichtung der Flüssigkeit liegen.

Die entsprechenden Messwerte der jeweiligen Geometrieparameter sind in Tabelle 4-3 zusammengefasst. Eine statistische Analyse der Messwerte ist in Tabelle A-1 im Anhang zu finden.

Vergleicht man die Mikroskopaufnahmen miteinander, fällt auf, dass die Scaffolds aus boviner Spongiosa eine zufällige Porenverteilung zeigen, die 3D-gedruckten Scaffolds sind hingegen gleichmäßig aufgebaut, was ein Resultat der maschinellen Herstellung ist. Die unregelmäßige Struktur der Scaffolds aus boviner Spongiosa spiegelt sich jedoch nicht in den berechneten Leerraumanteilen wieder. Die berechneten Werte für die Leerraumanteile der untersuchten Proben liegen, ähnlich wie bei den 3D-gedruckten Scaffolds, relativ nah beieinander. Bei der optischen Analyse der Proben aus boviner Spongiosa sind stark schwankende Messwerte festzustellen. Die Messwerte für die Poren weisen neben einer großen Standardabweichung eine starke Differenz zwischen Minimal- und Maximalwerten auf. Auch die schwankenden Massen der Probekörper ($\bar{x} = 194 \pm 88$ mg; $n = 8$) bei annähernd gleichen Abmessungen deuten auf einen unregelmäßigen Aufbau hin. Die Vermutung, dass für schwere Proben ein geringerer Leerraumanteil zu ermitteln ist, kann nicht bestätigt werden. Die auf Grundlage der messend ermittelten Geometrieparameter berechneten Leerraumanteile liegen im Mittel eng beieinander ($\bar{x} = 0,870 \pm 0,047$; $n = 8$).

Wie durch den Herstellungsprozess zu erwarten, weisen die Messwerte der 3D-gedruckten Scaffolds deutlich geringere Schwankungen auf. Dies ist sowohl beim Vergleich der Scaffolds untereinander, als auch innerhalb eines 3D-gedruckten Scaffolds festzustellen. Die aus

den Messwerten berechneten Leerraumanteile ($\bar{x} = 0,410 \pm 0,024$; $n = 6$) ähneln sich stark. Auch der Vergleich der Massen zeigt eine ähnliche Tendenz ($\bar{x} = 116 \pm 3$ mg; $n = 6$).

Tabelle 4-3: Geometrieparameter Scaffolds

Parameter	Einheit	Funktion	BS 1	BS 2	BS 3	BS 4	BS 5
d_p	[μm]	\bar{x}	736	883	759	888	927
d_f	[μm]	\bar{x}	375	468	306	296	329
t	[μm]	\bar{x}	473	395	340	335	396
d_m	[μm]	\bar{x}	194	165	136	136	155
h	[mm]	\bar{x} (n=2)	9,8	9,7	9,6	9,6	9,7
b	[mm]	\bar{x} (n=2)	9,8	9,7	9,6	9,6	9,7
l	[mm]	\bar{x} (n=2)	5,1	4,9	4,8	4,8	4,9
A	[mm ²]	Rechteck	95,6	93,8	91,9	91,9	94,2
m	[mg]		399	217	124	156	137
$\varepsilon_{(berech.)}$		DP KS	0,87	0,87	0,88	0,87	0,88
			3D 1	3D 2	3D 3	3D 4	3D 5
d_p	[μm]	\bar{x}	496	489	487	471	438
d_m	[μm]	\bar{x}	586	641	573	598	620
A_p	[μm^2]	\bar{x}	230324	243914	236058	212536	176501
U_p	[μm]	\bar{x}	2078	2179	2157	1983	1846
D	[mm]	\bar{x} (n=2)	6,8	6,9	6,8	6,8	7,0
l	[mm]		3,1	3,0	3,0	3,0	3,0
A	[mm ²]	Kreis	36,8	37,6	36,1	36,2	38,0
n_K	[Stck.]		24	24	24	24	24
m	[mg]		114	113	116	117	120
$\varepsilon_{(berech.)}$		DuPlessis	0,44	0,40	0,44	0,41	0,38

4.3.2 Porositätsmessung der Knochenersatzmaterialien

Um die nach Modell Du Plessis berechnete Porosität ε evaluieren zu können und um Eingangswerte für eine Berechnung nach den Modellen nach Richardson und Moreira bereitzustellen, wurde die offene Porosität ε_o der Knochenersatzmaterialien experimentell bestimmt. Es wurden jeweils 3 Scaffolds aus boviner Spongiosa und 3D-gedruckte Scaffolds untersucht. Die Messungen, auf Grundlage des archimedischen Prinzips, wurden nach DIN EN 993-1 und 993-2 durchgeführt.

Für die Berechnung der offenen Porosität ε_o nach Gl. (4.2) werden die Masse der trockenen Probe m_1 , die scheinbare Masse der getränkten Probe m_2 und die Masse der getränkten Probe m_3 ermittelt. Um die Masse m_3 ermitteln zu können, muss die getränkte Probe gewogen werden. Aufgrund der makroporösen Struktur der Scaffolds stellt sich destilliertes Wasser zum Tränken der Probe als ungeeignet dar. Alternativ wird Glycerin verwendet. Die Viskosität von Glycerin ist mit $\eta \sim 1480 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ($T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$) um ein Vielfaches höher als die von destilliertem Wasser $\eta \sim 1 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ($T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$) und ermöglicht so eine stabile Einlagerung der Flüssigkeit in den Makroporen der Scaffolds und in den Kanälen der 3D-gedruckten Scaffolds. Zunächst wird die Masse des trockenen Scaffolds mit einer Analysewaage (Scaltec, SBC 31) bestimmt. Anschließend wird der Scaffold für 15 min mit Hilfe eines vakuumfähigen Versuchsaufbaus (siehe Abbildung 4-10) evakuiert.

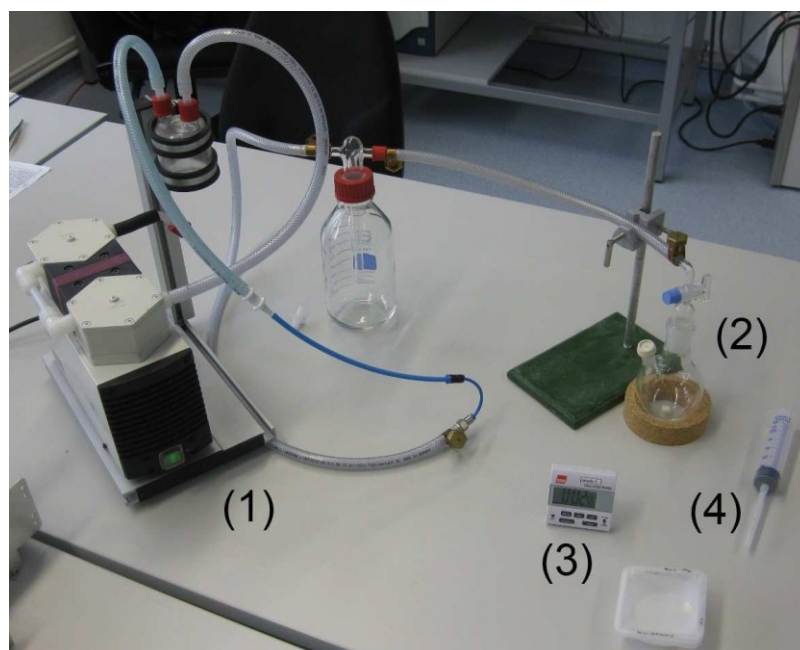


Abbildung 4-10: Unterdruck-Versuchsaufbau; (1) Unterdruckpumpe; (2) Probengefäß; (3) Zeitmessung; (4) Spritze zum Einbringen der Versuchsflüssigkeit

Nach Ablauf dieser Zeit wird die Flüssigkeit zum Tränken der Probe (Glycerin) in das Probengefäß eingebracht, bei aufrechterhaltenem Unterdruck. Der im Probengefäß befindliche Scaffold sollte komplett mit Flüssigkeit bedeckt sein. Das nötige Flüssigkeitsvolumen (hier 30 ml) muss innerhalb eines Zeitfensters von 180 s in das Probengefäß eingebracht werden. Der Scaffold verbleibt für weitere 30 min im Probengefäß, in welchem weiterhin ein Unterdruck herrscht. Nach Ablauf dieser Zeit wird das System belüftet und der Scaffold ruht nochmals 30 min im Probengefäß. So soll sichergestellt werden, dass alle offenen Poren im Scaffold mit Flüssigkeit gefüllt werden. Die Probe wird anschließend entnommen und überschüssige Flüssigkeit entlang der äußeren Kontur des Scaffolds mit einem Spatel entfernt. Die Masse m_2 wird im direkten Anschluss mit der Analysenwaage ermittelt.

Anschließend wird die scheinbare Masse m_3 mit einem Tensiometer (LAUDA, TD 1 C) bestimmt. Für die Aufhängung der Scaffolds wurde eine Aufnahme (siehe Abbildung 4-11) aus einem Edelstahldraht (D = 0,5 mm) gefertigt. Die getränkten Scaffolds sind in der Aufnahme derart fixiert, dass die durch sie erzeugte Auftriebskraft direkt auf die Aufhängung des Tensiometers wirkt. Es ist darauf zu achten, dass der Flüssigkeitsstand (Glycerin) des Messbehälters für alle Messungen gleich ist und die Aufnahme immer gleich weit in die Flüssigkeit eintaucht. Es wird die Gewichtsmessfunktion des Tensiometers verwendet.

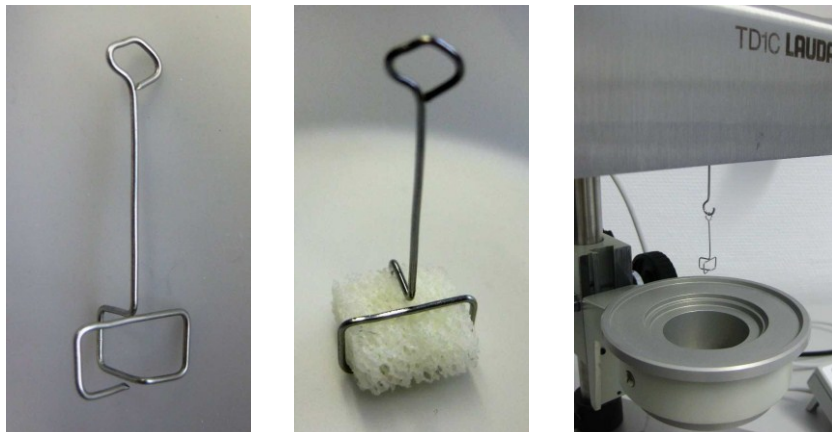


Abbildung 4-11: Aufnahme für Scaffolds (links), Aufnahme mit Scaffold aus boviner Spongiosa (Mitte), Aufnahme am Tensiometer (rechts)

Die nach dem archimedischen Prinzip ermittelten Leerraumanteile für die Scaffolds aus boviner Spongiosa ($\bar{x} = 0,760 \pm 0,045$; $n = 3$) liegen im Mittel rund 13 % unter den berechneten Leerraumanteilen. Diese Abweichung ist in Anbetracht des schwierig zu modellierenden bzw.

zu berechnenden Materials mit seinem unregelmäßigen Aufbau akzeptabel. Der Unterschied von Mess- und Berechnungswerten ist jedoch zugleich ein Indiz dafür, dass die mathematische Beschreibung dieses Materials anhand optisch an der Oberfläche gewonnener Geometrieparameter seine Grenzen hat. Es ist denkbar, dass die Verteilung von Poren bzw. Fenstern und Material im Inneren der Probekörper zu der Verteilung an der Oberfläche abweichend ist. Grundsätzlich kann die Berechnung der Porosität anhand optisch gewonnener Parameter als erfolgreich eingestuft werden. Insbesondere da die Proben bei einer optischen Analyse nicht kontaminiert werden und so für weitere Untersuchungen zur Verfügung stehen.

Der gemessene Leerraumanteil der 3D-gedruckten Scaffolds ist mit einem Wert von ($\bar{x} = 0,532 \pm 0,029$; $n = 3$) etwa 30 % höher als die gemittelten Werte aus der Rechnung. Zu erklären ist diese Abweichung mit der in der Rechnung nicht erfassten Mikroporosität, siehe hierzu Abbildung 4-12. Ziel ist es, den Strömungswiderstand, welcher beim Durchströmen der Scaffolds entsteht, anhand von Berechnungsmodellen voraussagen. Die Mikroporosität hat im Vergleich zu den Makroporen (rechteckige Kanäle) verschwindend geringen Einfluss auf den Strömungswiderstand. Im Fall der 3D-gedruckten Scaffolds wird daher empfohlen, die berechnete Porosität für weitere Betrachtungen zu verwenden.

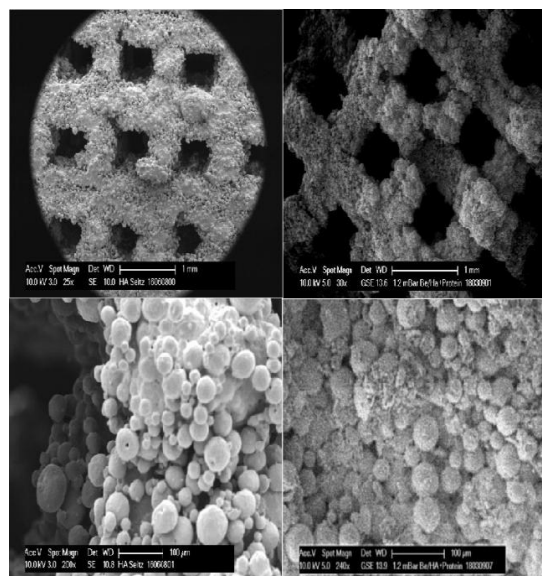


Abbildung 4-12: REM-Aufnahmen von 3D-gedrucktem Scaffold [34]

4.4 Rechnerische Ermittlung des Druckverlustes

4.4.1 Flüssigkeitsparameter

Als Eingangsgrößen für die Berechnung des Druckverlustes, welcher bei der Durchströmung der Scaffolds entsteht, sind neben den Eigenschaften der Scaffolds auch Parameter der verwendeten Flüssigkeit von Interesse, siehe hierzu auch Kapitel 3. Die relevanten Parameter aller verwendeten Flüssigkeiten wurden gemessen und in Tabelle 4-4 zusammengefasst. Für destilliertes Wasser gelten die Literaturwerte.

Tabelle 4-4: Kennwerte aller verwendeten Versuchsflüssigkeiten

Parameter (T=20°C)	Destilliertes Wasser	Glycerin	Newtonsche Blutersatzflüssigkeit (38,5 Ma % Glycerin)
Viskosität η [mPa·s]	1	1152	3,47
Dichte ρ [kg/m ³]	997	1267	1095

4.4.2 Berechnung Druckverlust Scaffold aus boviner Spongiosa

Als Flüssigkeitsparameter werden die Messwerte der newtonscher Blutersatzflüssigkeit verwendet, siehe Tabelle 4-4. Mit Ausnahme des Modells auf Basis zylindrischer Poren kann bei allen Modellen eine Unterscheidung zwischen einem laminaren und einem turbulenten Anteil des Druckverlustes vorgenommen werden. Der Anteil, den die Turbulenzen am gesamten Druckverlust haben, ist immer um mindestens den Faktor tausend kleiner als der laminare Anteil und kann somit vernachlässigt werden, siehe hierzu Tabelle 4-1. Die in Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 veranschaulichten Verläufe des Druckverlustes in Abhängigkeit des Volumenstroms zeigen alle eine ähnlich Tendenz. Mit zunehmender Strömungsgeschwindigkeit erhöht sich der Druckverlust über dem Scaffold linear. Die berechneten Absolutwerte zeigen jedoch Abweichungen. Die nach Modell Richardson berechneten Druckverluste sind sowohl in den Absolutwerten als auch vom Anstieg am größten. Die nach dem Modell nach Moreira berechneten Druckverluste sind im Mittel um den Faktor $1,48 \pm 0,2$ kleiner als die Werte nach Richardson. Die Druckverläufe in Abhängigkeit der Leerohgeschwindigkeit liegen für das Modell nach Moreira dicht beieinander. Zu erklären ist dies mit der starken Gewichtung des

Leerraumanteils ε bei diesem Modellansatz. Der mittlere Porendurchmesser d_p spielt hier eine eher untergeordnete Rolle. Bei dem Modell nach Richardson ist der Einfluss von Porendurchmesser und Leerraumanteil ausgewogener. Somit können auch die unterschiedlichen Druckverläufe der einzelnen Proben, welche variierende Porendurchmesser haben, erklärt werden.

Eine Berechnung des Druckverlustes mit dem Modell nach Du Plessis auf Basis einer Kelvinstruktur generiert Werte, die im Mittel etwa zwei Zehnerpotenzen über den Werten aus den Betrachtungen nach Richard und Moreira liegen. Siehe hierzu Abbildung 4-14.

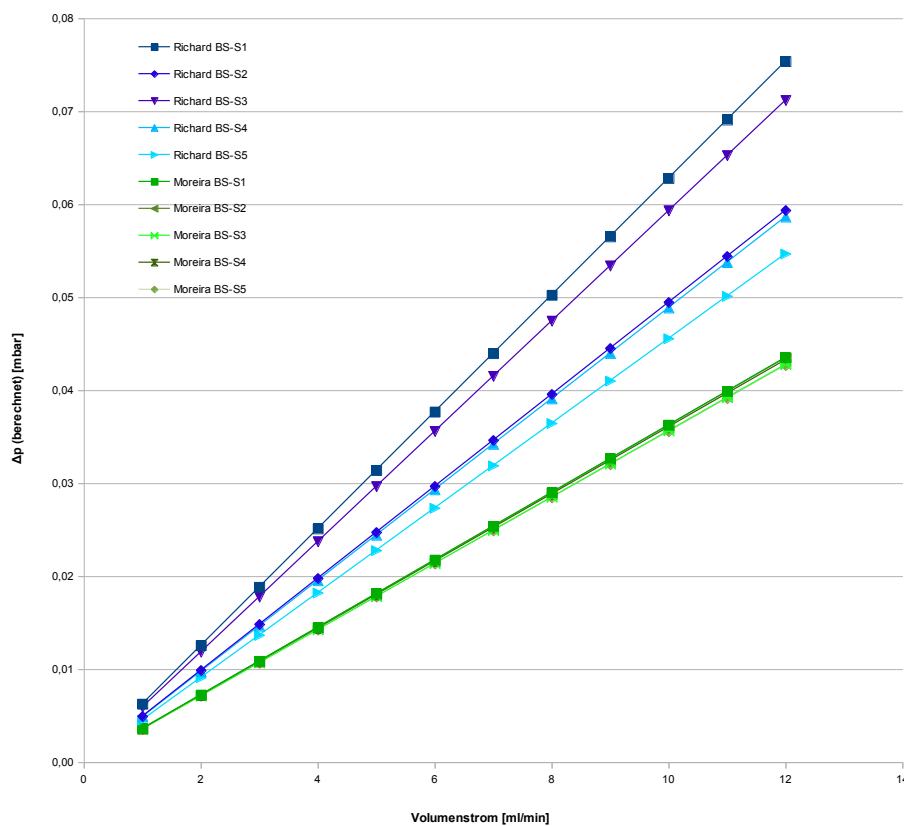


Abbildung 4-13: Berechneter Druckverlust in Abhängigkeit des Volumenstroms für Modellansatz nach Richard und Moreira

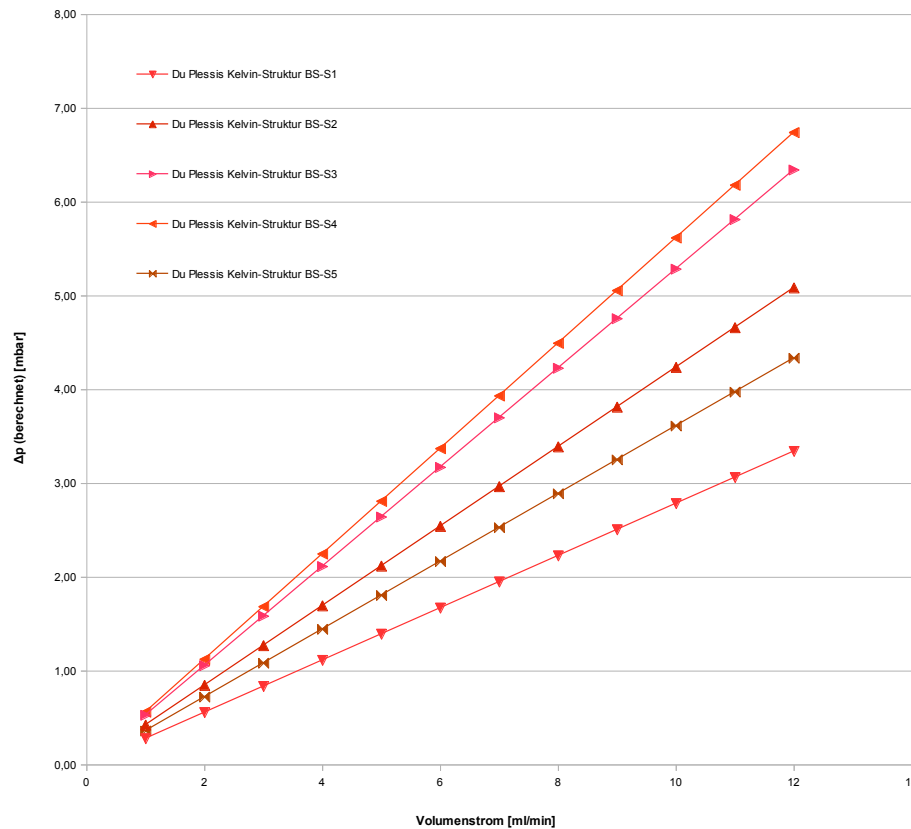


Abbildung 4-14: Berechneter Druckverlust in Abhängigkeit des Volumenstroms für Modellansatz nach Du Plessis Kelvin-Struktur

4.4.3 Berechnung Druckverlust 3D-gedruckte Scaffolds

Beim Vergleich der Modellansätze für die 3D-gedruckten Scaffolds wird deutlich, dass das Modell auf Basis parallel angeordneter Zylinder im Mittel um den Faktor $4,37 \pm 0,5$ höhere Werte für den Druckverlust liefert als das Modell Du Plessis Kubisch. Als Erklärung dient die fehlende Berücksichtigung der Querkänäle bei diesem Modellansatz. Die berechneten Werte innerhalb der Modelle liegen nahe beieinander, was jedoch auf Grund der sehr ähnlichen Geometriedaten zu erwarten war. Abbildung 4-15 zeigt einen Vergleich der berechneten Druckverluste in Abhängigkeit des Volumenstroms und des verwendeten Modellansatzes. Für den 3D-gedruckten Scaffold mit der Probennummer 5 (3D-S5) wurde der kleinste mittlere Porendurchmesser ermittelt und dem entsprechend die größten Druckverluste berechnet.

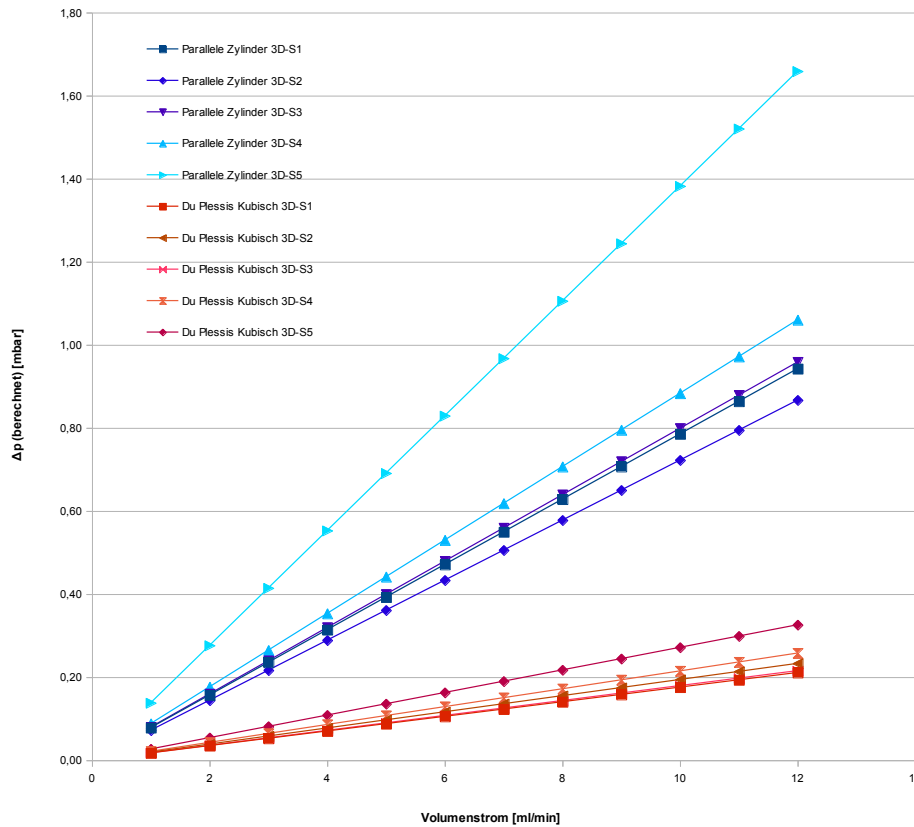


Abbildung 4-15: Berechneter Druckverlust in Abhängigkeit des Volumenstroms für Modellansatz nach Du Plessis Kubisch und Parallele Zylinder

4.4.4 Modellauswahl

Die Motivation für die Modellierung der Scaffolds war es, den zu erwartenden Druckverlust bei der Durchströmung mit einer definierten Flüssigkeit, auf Grundlage optisch zu ermittelnder Geometrieparameter, voraussagen und so die Eignung des jeweiligen Scaffolds, für einen Einsatz in der Zellbesiedelungskammer zu beurteilen. Betrachtet man das Gesamtsystem, so geht man davon aus, dass sich über dem Scaffold eine Flüssigkeitssäule aufbaut, welche einen hydrostatischen Druck zur Folge hat, welcher die Flüssigkeit mit einem definierten Volumenstrom und somit einer definierten Geschwindigkeit durch den Scaffold treibt. Ist der hydrostatische Druck der Flüssigkeitssäule um einen definierten Betrag größer als der vom Scaffold generierte Druckverlust, so stellt sich eine annähernd konstante Strömungsgeschwindigkeit bzw. ein definierter Volumenstrom ein.

Die Strömungsgeschwindigkeit bzw. der Volumenstrom, welcher angestrebt wird, ergibt sich aus dem Volumen der Zellflüssigkeit, welches in der späteren klinischen Praxis bereitgestellt werden kann (ca. 15 ml), und der Zeit, die während einer laufenden Operation zur Verfügung

steht, um die Scaffolds mit patienteneigenen Zellen zu vitalisieren. Eingangs wurde eine Zeit zwischen 5 ... 10 min als Eingangsgröße definiert. Aus den Vorgaben für das Flüssigkeitsvolumen und der Durchlaufzeit ergibt sich ein Volumenstrom von 2 ... 3 ml/min. Vergleicht man die berechneten Druckverluste für diesen Bereich der Volumenströme fallen sie insgesamt niedrig aus.

Bei der Auswahl eines geeigneten Modells, ist zunächst zwischen den unterschiedlichen Scaffolds zu unterscheiden. Bei den Modellansätzen, die für die Scaffolds aus boviner Spongiosa ausgewählt wurden, geht man stets von idealen Strömungsbedingungen und Strukturen aus. Die poröse Struktur wird als homogen und isotrop vorausgesetzt. Die Strömung der Flüssigkeit wird als stationär und isotherm angenommen. Die Scaffolds aus boviner Spongiosa sind natürlich gewachsen und weisen demzufolge Variationen bezüglich Porendurchmesser, Porengrößenverteilung und den Stegabmaßen auf. Diese Inhomogenität in der Morphologie der Scaffolds wird im Modell nicht berücksichtigt. Sind die Proben ausreichend groß dimensioniert, gleichen sich derartige Unterschiede im Aufbau aus. Bei den zur Verfügung stehenden Probekörpern werden sich die Inhomogenitäten aufgrund der relativ geringen Größe nur bedingt ausgleichen. In [27] wird eine zufällige Randomisierung der Modellgeometrie vorgenommen. Mit Hilfe von definierten Algorithmen, dies kann z.B. eine zufällige Verteilung von Gitterstartpunkten auf Basis der Voronoi-Mosaik oder des Gausschen Zufallsfeldes sein, wird eine zufällige Unordnung in die Gitterstruktur eingebracht. In [27] wird exemplarisch die Geometrie eines keramischen Alumina-Schwamms mit 45 PPI und die dazugehörige Kelvin-Struktur diskretisiert und so für eine Simulation zugänglich gemacht. Das Modell lieferte trotz der eingebrachten Unordnung zu geringe Werte für den Druckverlust. Es wird erwartet, dass die auf Basis dieses Modells berechneten Druckverluste in den Scaffolds ebenfalls zu niedrig vorausgesagt werden, insbesondere da sie keine Randomisierung beinhalten. Ob und wie gut die Durchströmungsmodelle für feste Schwämme und die Kelvin-Struktur auf die bovine Spongiosa anwendbar sind, kann nur ein Vergleich der mit Hilfe der Modelle gewonnenen Ergebnisse und experimentell ermittelnder Messwerte zeigen. Für den Scaffold aus boviner Spongiosa wird eine Modellierung auf Basis der halbempirischen Modelle von Richardson und Moreira sowie des Strukturmodells mit der Kelvin-Struktur nach Du Plessis vorgenommen. Da beim Modell nach Du Plessis mehr Strukturparameter, wie beispielsweise die Tortuosität, Berücksichtigung finden, ist gegenüber den halbempirischen Modellen mit einer gesteigerten Genauigkeit zu rechnen. Grundlage der Modellierung ist die Beschreibbarkeit der bovinen Spongiosa mittels der Kelvin-Struktur. Für feste Schwämme, welche der

bovinen Spongiosa im Aufbau ähneln, konnte eine dementsprechende Eignung nachgewiesen werden [33]. Es zeigt sich jedoch, dass die berechneten Druckverluste, welche nach dem Modell nach Du Plessis ermittelt wurden, im Mittel um zwei Zehnerpotenzen über den Werten, welche sich aus den Berechnungen nach den Modellen nach Richardson und Moreira ergeben, liegen.

Für die 3D-gedruckten Scaffolds wird ein Modell auf Grundlage einer kubischen Gitterstruktur favorisiert. Aufgrund des gleichmäßigen, aus dem Herstellungsverfahren resultierenden Aufbaus der 3D-gedruckten Scaffolds und der starken Ähnlichkeit zu der beschriebenen kubischen Gitterstruktur nach Du Plessis, ist eine gute Voraussagbarkeit der realen Strömungsverhältnisse zu erwarten. Zusätzlich zu dem Modell auf Grundlage einer kubischen Gitterstruktur wird ein weiterer Ansatz auf Basis des Hagen-Poiseuillschen-Gesetzes betrachtet. Hierbei wird der 3D-gedruckte Scaffold als zylindrischer Volumenkörper betrachtet, welcher senkrecht von Kanälen durchzogen ist. Bei diesem Modell wird jedoch der Einfluss der Kanäle, welche quer zur Strömungsrichtung verlaufen, vernachlässigt. Eine weitere Vereinfachung ist Annahme von Kanälen mit Kreisquerschnitt. Die Kanäle in den 3D-gedruckten Scaffolds weisen jedoch einen annähernd quadratischen Querschnitt auf. Eine Anpassung erfolgt mittels der Umrechnung in einen hydraulischen Durchmesser d_{hydr} . Durch den Vergleich des Modells auf Basis einer kubischen Gitterstruktur und des Modells auf Grundlage des Gesetzes von Hagen-Poiseuillschen können Aussagen über den Einfluss der Querkanäle auf den Strömungswiderstand gemacht werden.

Auch bei den Modellansätzen für die 3D-gedruckten Scaffolds wird von einer gleichmäßigen Porenverteilung ausgegangen. Im Vergleich zu den Scaffolds aus boviner Spongiosa ist dies durchaus gegeben, die Kanäle im Randbereich wurden jedoch ausgespart (Abbildung 4-16).

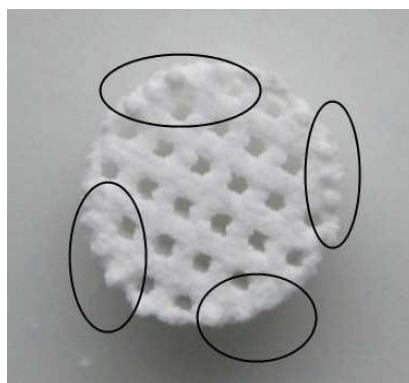


Abbildung 4-16: 3D-gedruckter Scaffold aus mit ausgesparten Kanälen im Randbereich

4.5 Validierung der Modelle für die Scaffolds

Die auf Grundlage der optisch ermittelten Geometrieparameter und des jeweiligen Modellansatzes berechneten Druckverluste fallen insgesamt sehr niedrig aus. Exemplarisch soll ein Vergleich von Berechnungswerten und zu erwartenden Versuchswerten am Beispiel des bovinen Scaffolds mit der Probennummer 1(BS-S1) vorgenommen werden. Es wurden Werte für den Volumenstrombereich 1 ... 12 ml/min berechnet, vergleiche hierzu Abbildung 4-13. Für den Vergleich wird ein Volumenstrom von 6 ml/min als Eingangsgröße gewählt. Flüssigkeit ist newtonsche Blutersatzflüssigkeit mit einer Dichte $\rho = 1095 \text{ kg/m}^3$ und einer dynamischen Viskosität von $\eta = 3,47 \text{ mPas}$. Nach dem Modell von Richardson wird für diesen Volumenstrom und mit der verwendeten Flüssigkeit ein Druckverlust von $\Delta p = 0,04 \text{ mbar}$ erwartet. Aus einer Gleichgewichtsbetrachtung nach Gl. (4.8), von hydrostatischem Druck und dem berechneten Druckverlust, ergibt sich eine Flüssigkeitssäule von $h = 0,35 \text{ mm}$.

$$\rho \cdot g \cdot h = \Delta p \quad (4.8)$$

Um die Modelle validieren zu können, muss eine Möglichkeit geschaffen werden die Scaffolds in einen Messaufbau einzubinden. Die hieraus resultierenden Messfehler oder Messabweichungen, beispielsweise in Folge von hydrostatischem Druck aufgrund eines Höhenunterschiedes zwischen Sensor und Scaffoldaufnahme, würden die Erhebung von belastbaren Messwerten verhindern.

Um dennoch die Eignung der Modelle beurteilen zu können, wurden Sickerversuche durchgeführt. Die Strömung durch den Scaffold, welche hierbei erzeugt wird, ist der in der Zellbesiedelungskammer sehr ähnlich. Hierfür werden die Scaffolds in der wie in Abbildung 4-17 dargestellten Aufnahme fixiert. Abbildung 4-17 (links) zeigt die montierte Aufnahme mit im Silikonring fixiertem 3D-gedruckten Scaffold. In Abbildung 4-17 (rechts) ist die Aufnahmen mit im Silikonring fixiertem Scaffold aus boviner Spongiosa dargestellt.

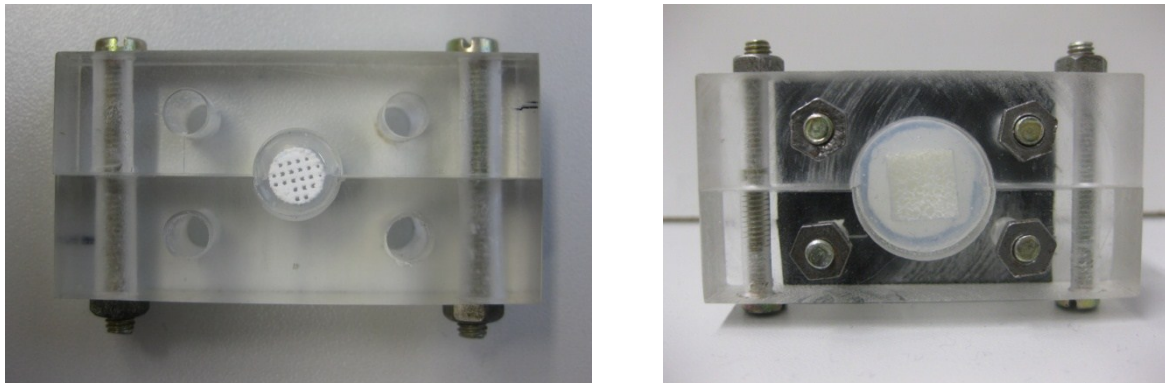


Abbildung 4-17: Aufnahme für Knochenersatzmaterialien, Aufnahme mit 3D-gedrucktem Scaffold (links), Aufnahme mit Scaffold aus boviner Spongiosa (rechts)

Mit Hilfe der Spritzenpumpe (cetoni GmbH; neMESYS) wird ein konstanter Volumenstrom erzeugt, siehe Abbildung 4-18. Der an der Spritzenpumpe angeschlossene Schlauch hat einen Innendurchmesser von 1,6 mm und ist somit identisch zum Innendurchmesser der Schlauchwendel der Zellbesiedelungskammer. Für die Versuche wurde das offene Schlauchende mittig über dem in der Aufnahme fixierten Scaffold positioniert. Das durch die Spritzenpumpe geförderte Flüssigkeitsvolumen tropft so direkt auf den Scaffold und ahmt so das Strömungsverhalten in der Zellbesiedelungskammer nach. Die Höhe der Flüssigkeitssäule, welche sich über dem Scaffold aufbaut, kann so optisch erfasst werden.



Abbildung 4-18: Spritzenpumpe mit angeschlossenen Schlauch

Die Sickerversuche wurden mit newtonscher Blutersatzflüssigkeit mit einer dynamischen Viskosität von 3,47 mPas durchgeführt. Die Umgebungstemperatur während des Versuchs betrug 20 °C, der Umgebungsdruck wurde mit 1,08 bar bestimmt.

Bei den Versuchen, bei denen mit der Spritzenpumpe der Volumenstrom erzeugt wurde welche der jeweiligen Rechnung zugrunde liegt, konnte bestätigt werden, dass sich keine messbare Flüssigkeitssäule über dem Scaffold aufbaut. Vergleicht man die experimentellen Erkenntnisse mit den Berechnungsdaten, welche sich aus dem Modellansatz nach Du Plessis ergeben, stellt man fest, dass dieser Modellansatz keine sinnvollen Ergebnisse liefert. Der berechnete Druckverlust würde eine Flüssigkeitssäule erfordern die um ein Vielfaches größer ist als die experimentell nachgewiesene. Der Modellansatz nach Du Plessis wird für weitere Betrachtungen nicht berücksichtigt. Die Modellansätze nach Richard und Moreira eignen sich für eine Bewertung der Verwendbarkeit von Scaffolds, mit einem strukturellen Aufbau wie dem einer bovinen Spongiosa, in der Zellbesiedelungskammer.

Sowohl der rechnerisch ermittelte als auch der experimentell nachgewiesene Strömungswiderstand der Scaffolds aus boviner Spongiosa ist so gering, dass eine Steuerung des Volumenstroms allein durch die Auslegung der Funktionskomponenten der Zellbesiedelungskammer erfolgen muss. Hierzu zählen der Vorratsbehälter und die daran angeschlossene Schlauchwendel. Beim Vorratsbehälter ist das Verhältnis von Innendurchmesser zu Höhe entscheidend. Bei der Schlauchwendel ist neben dem Innendurchmesser und der Gesamtlänge des Schlauches der Wicklungsdurchmesser entscheidend.

Perspektivisch sollen auch größere Strukturen mit der Zellbesiedelungskammer besiedelt werden. Für größere Strukturen ist anhand von Druckverlustmessungen zu prüfen ob die Modellansätze nach Richard und Moreira übertragbar sind.

Auch für die 3D-gedruckten Scaffolds wurde eine Betrachtung bzw. experimentelle Analyse wie im Falle der Scaffolds aus boviner Spongiosa durchgeführt. Hier wird eine Berechnung des Druckverlustes auf Basis des Modells von Du Plessis, welches die Struktur des Scaffolds durch ein kubisches Gitter beschreibt, empfohlen. Für den vorliegenden Fall kann eine grundsätzliche Eignung der 3D-gedruckten Scaffolds bestätigt werden. Bei größeren und komplexeren Strukturen, welche einen erhöhten Strömungswiderstand generieren, ist eine Validierung durch eine Differenzdruckmessung notwendig. Für den vorliegenden Fall muss ein Volumenstrom, welcher als Vorgabe aus dem medizinischen Bereich kommt, durch geeignete Dimensionierung der Funktionskomponenten der Zellbesiedelungskammer bereitgestellt werden.

5 Zellbesiedelungskammer

5.1 Modellbildung für die Zellbesiedelungskammer

Wie bereits in 4.1.5 erläutert, kann die Modellierung von Scaffold und Zellbesiedelungskammer unabhängig voneinander erfolgen. Bei der Modellierung der Zellbesiedelungskammer ist insbesondere der Ausfluss der Flüssigkeit aus dem Vorratsbehälter mit angeschlossener Schlauchwendel von Interesse. Das Modell soll befähigen die Ausflusszeit aus dem Vorratsbehälter vorausszusagen. Notwendig hierfür ist die Kenntnis der geometrischen Parameter, der Flüssigkeitseigenschaften und des Füllvolumens. Der Volumenstrom, welcher sich beim Ausfließen aus dem Vorratsbehälter einstellt, basiert im Wesentlichen auf der Wechselwirkung zwischen der sich ändernden Flüssigkeitssäule im Vorratsbehälter, dem Strömungswiderstand in der Schlauchwendel und dem Tropfenentstehungsprozess am unteren Ende der Schlauchwendel.

Sind der hydrostatische Druck Δp im Vorratsbehälter und der angeschlossenen Schlauchwendel, der Druckverlust Δp_V , welcher beim Durchströmen der Schlauchwendel entsteht, und der Druckverlust Δp_T , welcher aus der Tropfenentstehung resultiert, im Gleichgewicht, stellt sich eine definierte Strömungsgeschwindigkeit bzw. ein definierter Volumenstrom ein.

$$\Delta p - \Delta p_V - \Delta p_T = 0 \quad (5.1)$$

5.1.1 Instationärer Ausfluss aus einem Behälter mit variabler Spiegelhöhe

Als Grundlage für die Strömungsvorgänge im Vorratsbehälter wird der instationäre Ausfluss aus einem Behälter mit variabler Spiegelhöhe betrachtet. Der Flüssigkeitsspiegel im Vorratsbehälter und damit die Druckdifferenz zwischen freier Oberfläche und Ausflussöffnung variiert über der Zeit. Es wird angenommen, dass die Flüssigkeit im Behälter inkompressibel ist. Die Strömungsvorgänge im Behälter werden als reibungsfrei betrachtet. Die Strömungsgeschwindigkeit wird im Wesentlichen durch die Trägheits- und Gravitationskraft der Flüssigkeit sowie die Druckkraft bestimmt.

Die Bernoulligleichung für den Ausflussvorgang lautet nach [35]:

$$\rho \cdot \frac{c_1^2}{2} + p_1 + g \cdot \rho \cdot h_1 + \rho \int_{s=0}^{s_1} \frac{\partial c}{\partial t} ds = \rho \cdot \frac{c^2}{2} + p + g \cdot \rho \cdot h + \rho \int_{s=0}^{s_2} \frac{\partial c}{\partial t} ds \quad (5.2)$$

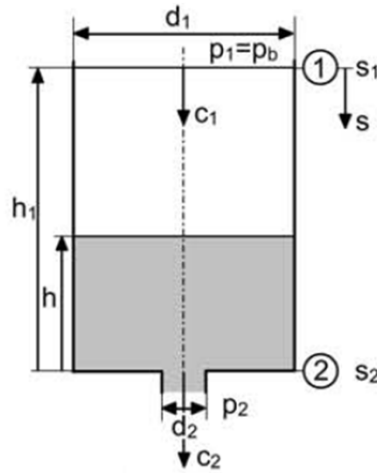


Abbildung 5-1: Vorratsbehälter mit Flüssigkeit (variable Spiegelhöhe) [35]

Die Zellbesiedelungskammer ist als geschlossenes System konzipiert. Der in Gl. (5.2) dargestellte Zusammenhang kann so entsprechend vereinfacht werden. Die statischen Drücke p_1 und p können als betragsmäßig gleich angenommen werden und somit entfallen. Im vorliegenden Fall ändert sich der Flüssigkeitsspiegel im Vorratsbehälter lediglich um 22 mm, weiterhin wird von einer relativ langsamen und möglichst gleichmäßigen Ausströmgeschwindigkeit ausgegangen. Der Beschleunigungsdruck wird somit einen vernachlässigbar kleinen Anteil am Gesamtdruck ausmachen. An der Systemgrenze 2, siehe Abbildung 5-1, ist $h = 0$ somit reduziert sich Gl. (5.2) um den hydrostatischen Druck auf der rechten Seite der Gleichung. Der Volumenstrom der Flüssigkeit, welcher aus dem Behälter fließt, ist gleich dem Volumenstrom, welcher durch die Schlauchwendel fließt. Da der Querschnitt der Schlauchwendel (A_A) viel kleiner ist als die Fläche des Vorratsbehälters (A_B) erhöht sich die Strömungsgeschwindigkeit in der Schlauchwendel. Bei Kenntnis der durchströmten Flächen können die Geschwindigkeiten c_1 und c_2 , auf Grundlage des Kontinuitätsgesetzes, ineinander umgerechnet werden.

$$c_1 \cdot A_B = c_2 \cdot A_A \quad (5.3)$$

Setzt man diesen Zusammenhang in die Bernoulligleichung ein und stellt diese entsprechend um, so erhält man einen Ausdruck mit dem man die Strömungsgeschwindigkeit c_2 am Ausfluss in Abhängigkeit der Höhe h_I beschreiben kann.

$$\rho \cdot \frac{c_2^2}{2} \cdot \left(\frac{A_A}{A_B}\right)^2 + \rho \cdot g \cdot h_1 = \rho \cdot \frac{c_2^2}{2} \quad (5.4)$$

Die geodätische Höhe h_1 setzt sich aus der zeitabhängigen Höhe $h(t)$ des Flüssigkeitsspiegels im Vorratsbehälter und der Höhe der Schlauchwendel H_W mit ihren Ein- und Auslaufstrecken zusammen. Strömt Flüssigkeit aus dem Vorratsbehälter reduziert sich die Höhe h_I .

$$h_1 = h(t) + H_W \quad (5.5)$$

Es wird ersichtlich, dass sich die Geschwindigkeit c_2 , mit der die Flüssigkeit aus dem Vorratsbehälter ausfließt, in Abhängigkeit der variierenden Spiegelhöhe ändert. Startet der Prozess, wird sich die Ausflussgeschwindigkeit nach einem sprunghaften Anstieg annähernd exponentiell abbauen.

$$\rho \cdot \frac{c_2(t)^2}{2} \cdot \left(\frac{A_A}{A_B}\right)^2 + \rho \cdot g \cdot (h(t) + H_W) = \rho \cdot \frac{c_2(t)^2}{2} \quad (5.6)$$

Beim Ausfluss der Flüssigkeit aus dem Vorratsbehälter kommen zusätzliche Effekte zum Tragen. Zum einen der Druckverlust, welcher beim Durchströmen der Schlauchwendel entsteht, und zum anderen der Gegendruck, welcher aus der Tropfenentstehung am unteren Ende der Schlauchwendel resultiert, vergleiche Gl. (5.1). Um Aussagen über die Strömungsgeschwindigkeit im Vorratsbehälter machen zu können, bzw. voraussagen wie lange es dauert bis der Vorratsbehälter leergelaufen ist, muss die Bernoulligleichung aus Gl. (5.4) entsprechend erweitert werden.

5.1.2 Strömung durch Schlauchwendel

Durch experimentelle Voruntersuchungen mit Blut hatte sich gezeigt, dass Kapillaren mit kleinen Innendurchmessern als Ausflussskanal ungeeignet sind. Durch die besonderen rheologischen Eigenschaften von Blut, wie beispielsweise dem nicht newtonschen Verhalten und der Gerinnungsneigung, konnten kein zufriedenstellendes Strömungsverhalten eingestellt werden. Ein Fluidstrom im System kam entweder gar nicht zustande oder wurde im Laufe des Versuchs durch einen Verschluss der Kapillaren unterbrochen. Um ein robustes Strömungsverhalten zu erreichen, muss der Innendurchmesser des Ausflussskanals deutlich vergrößert werden. Um trotz des vergrößerten Innendurchmessers einen ausreichenden Strömungswiderstand zu generieren, muss die Länge des Ausflussskanals entsprechend vergrößert werden. Um die Höhe des kompletten Aufbaus nicht auf ein unpraktikables Maß anwachsen zu lassen, wird der Ausflussskanal in Form einer Helix ausgeführt. In der so entstandenen Schlauchwendel wird der Strömungswiderstand und der daraus resultierende Druckverlust Δp_v durch zusätzliche Effekte beeinflusst.

In Abhängigkeit der Form und des verwendeten Materials können im Ausflussskanal verschiedene Arten von Druckverlusten entstehen. Diese Druckverluste haben Einfluss auf die Strömungsgeschwindigkeit des Mediums im Ausflussskanal. Für Rohrströmungen gilt allgemein [36]:

$$\Delta p_v = \lambda \cdot \frac{l}{d_{hydr}} \cdot \frac{\rho}{2} \cdot c_{mit}^2 \quad (5.7)$$

Hierbei ist λ ein dimensionsloses Maß für den Druckverlust infolge der Wandreibung, welches von der Reynolds-Zahl und damit von der Strömungsgeschwindigkeit abhängt. Die Länge des Rohres wird durch den Parameter l beschrieben, d_{hydr} beschreibt den hydraulischen Durchmesser des Rohres und c_{mit} die mittlere Strömungsgeschwindigkeit im Rohr. Bei dem hier betrachteten Fall liegen niedrige Strömungsgeschwindigkeiten vor, welche in Verbindung mit den relativ großen Durchmessern zu laminaren Strömungen führen. Für laminare Rohrströmungen kann die Rohrreibungszahl λ wie folgt bestimmt werden [36]:

$$\lambda = \frac{64}{Re} \quad (5.8)$$

Die Reynolds-Zahl ergibt sich hierbei aus der Strömungsgeschwindigkeit im Rohr, dem hydraulischen Durchmesser des Rohres und der kinematischen, bzw. dynamischen Viskosität des Fluids [36].

$$Re = \frac{c \cdot d_{hydr}}{\nu} = \frac{c \cdot d_{hydr} \cdot \rho}{\eta} \quad (5.9)$$

Bei Strömung einer Flüssigkeit durch Rohrkrümmer, Rohrschlangen oder Rohrwendeln treten zusätzliche Effekte auf. Durch die Krümmung des Rohres treten zusätzliche Fliehkräfte auf, was zu Druckunterschieden über dem Durchmesser führt. Bei einer laminaren Strömung in einem geraden Rohr geht man von einem parabolischen Strömungsprofil aus. Durch eine Krümmung des Rohres und die vorhandenen Wandreibungseinflüsse verschiebt sich das Maximum der Geschwindigkeit nach außen [36]. Für die Berechnung des Druckverlusts, welcher in einem Rohrbogen entsteht, wird ein Druckverlustbeiwert $\zeta_{Krü}$ verwendet. Diese empirisch ermittelte Größe ergibt sich aus dem Verhältnis $\frac{R}{d_i}$ und ist für eine Vielzahl von Ausführungen als Literaturwert verfügbar. Wie in Abbildung 5-2 dargestellt, entspricht R dem Abstand des Drehzentrums zur neutralen Faser des Rohrbogens.

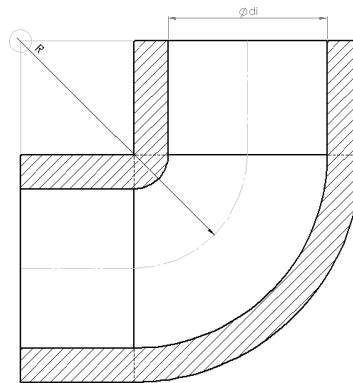


Abbildung 5-2: Einflussgrößen für Druckverlustbeiwert

Der Druckverlust in einem Rohrbogen ergibt sich entsprechend durch [36]:

$$\Delta p_v = \zeta_{Krü} \cdot \rho \cdot \frac{c^2}{2} \quad (5.10)$$

Um den Druckverlust, welcher bei der Strömung in einer Rohrwendel entsteht, zu beschreiben, ist der Zusammenhang jedoch nicht ausreichend. Bei einer Wendel, welche quasi eine Aneinanderreihung von Bögen darstellt, ist zusätzlich die durchströmte Länge zu berücksichtigen. Weitere Parameter, die bei der Berechnung des Druckverlustes in einer Rohrwendel von Bedeutung sind, sind neben Rohrinneindurchmesser d_i , die Steighöhe der Wicklungen h_w und der Wicklungsdurchmesser D_w (Abbildung 5-3).

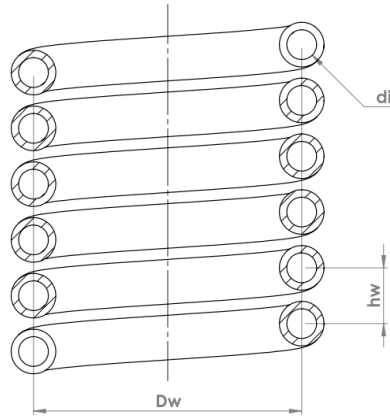


Abbildung 5-3: Schnitt durch eine Rohrwendel mit charakteristischen Größen

Der Druckverlust in einer Rohrwendel berechnet sich gemäß [36]:

$$\Delta p_v = \lambda_w \cdot \frac{l}{d_{hydr}} \cdot \frac{\rho}{2} \cdot c_{mit}^2 \quad (5.11)$$

Je nach Dimensionierung des Rohrinneindurchmessers und des Wicklungsdurchmessers kann sich die kritische Reynolds-Zahl erhöhen. Die kritische Reynolds-Zahl für eine Wendel berechnet sich nach folgendem Zusammenhang [36]:

$$Re_{krit,w} = 2300 \cdot \left[1 + 8,6 \cdot \left(\frac{d_i}{D} \right)^{0,45} \right] \quad (5.12)$$

Für den Fall, dass die Steighöhe der Wicklungen kleiner als der Wicklungsdurchmesser ist, gilt $D = D_W$, anderenfalls berechnet sich D aus [36]:

$$D = D_W \cdot \left[1 + \left(\frac{h_W}{\pi \cdot D_W} \right) \right]^2 \quad (5.13)$$

Bei der Berechnung der Rohrreibungszahl λ_W muss nach turbulenter und laminarer Strömung unterschieden werden. Im Falle eines laminaren Strömungsprofils in der Rohrwendel berechnet sich die Rohrreibungszahl nach [36]:

$$1 < \left(Re \cdot \sqrt{\frac{d_i}{D}} \right) < Re_{krit} \cdot \sqrt{\frac{d_i}{D}} \quad (5.14)$$

$$\lambda_W = \frac{64}{Re} \cdot \left(1 + 0,033 \cdot \left(\log \left(Re \cdot \sqrt{\frac{d_i}{D}} \right) \right)^4 \right) \quad (5.15)$$

Bei einer turbulenten Strömung berechnet sich die Rohrreibungszahl durch folgenden Zusammenhang [36]:

$$Re_{krit} < Re < 10^5 \quad (5.16)$$

$$\lambda_W = \frac{0,3164}{Re^{0,25}} \cdot \left(1 + 0,095 \cdot \left(\frac{d_i}{D} \right)^{0,5} \cdot Re^{0,25} \right) \quad (5.17)$$

Als Basismaterial für die Rohrwendel wurde ein Schlauch aus PTFE verwendet, aus diesem Grund wird fortan von Schlauchwendel gesprochen. Durch die in Vorversuchen gewonnenen mittleren Durchlaufzeiten in Verbindung mit dem gewählten Durchmesser für die Schlauchwendel kann von einer laminaren Strömung in der Wendel ausgegangen werden, siehe Gl. (5.15). Der Widerstandsbeiwert der Wendel λ_W ist eine Funktion der Reynoldszahl Re .

$$\lambda_W(Re(c_{mit})) \quad (5.18)$$

Die Reynoldszahl berechnet sich aus der mittleren Strömungsgeschwindigkeit c_{mit} in der Schlauchwendel, dem Schlauchinnendurchmesser d_i und den Flüssigkeitsparametern.

$$Re = \frac{c_{mit} \cdot d_i \cdot \rho}{\eta} \quad (5.19)$$

Für die vorliegende Dimensionierung der Schlauchwendel sowie der daraus resultierenden Strömungsgeschwindigkeit und in Abhängigkeit der verwendeten Flüssigkeit wird von einer laminaren Strömung in der Schlauchwendel ausgegangen. Eine exemplarische Berechnung nach Gl. (5.15), basierend auf den geometrischen Dimensionen für die Schlauchwendel, der mittleren Strömungsgeschwindigkeit und den Flüssigkeitsparametern, welche in Experimenten als vorteilig identifiziert wurden, zeigt, dass der rechte Summand in Gl. (5.15) einen vernachlässigbar kleinen Wert annimmt ($6,6 \cdot 10^{-8}$). Im konkreten Fall ist es somit zulässig, dass die Rohrreibungszahl λ_W , durch eine Vereinfachung des Zusammenhangs aus Gl. (5.15), näherungsweise mit

$$\lambda_W \sim \frac{64}{Re} \quad (5.20)$$

berechnet wird.

Der Druckverlust in der Schlauchwendel lässt sich so durch folgenden Zusammenhang beschreiben:

$$\Delta p_V = \frac{32 \cdot \eta \cdot l \cdot c_{mit}}{d_i^2} \quad (5.21)$$

Die mittlere Strömungsgeschwindigkeit c_{mit} in der Schlauchwendel entspricht der zeitabhängigen Geschwindigkeit $c_2(t)$ am Ausfluss. Der Zusammenhang kann somit geschrieben werden als:

$$\Delta p_V(t) = \frac{32 \cdot \eta \cdot l \cdot c_2(t)}{d_i^2} \quad (5.22)$$

Nachdem auch der Druckverlust, welcher beim Durchströmen der Schlauchwendel entsteht, mathematisch beschrieben werden kann, muss noch eine Möglichkeit geschaffen werden den Druck, welcher bei der Tropfenentstehung auftritt, zu beschreiben.

5.1.3 Tropfenbildung am Ende des Ausflusskanals

Wie in der Modellbildung für die Zellbesiedelungskammer dargestellt sind im Wesentlichen drei Effekte beim Ausfluss aus dem Vorratsbehälter von Bedeutung. Der hydrostatische Druck, den die Flüssigkeitssäule generiert, der Strömungswiderstand, den die Schlauchwendel bereitstellt, und der Gegendruck, der entsteht, wenn sich am Ende des Ausflusskanals ein hängender Tropfen ausbildet. Der Druck in einem Tropfen wird durch sein Volumen im Verhältnis zu seiner Oberfläche bestimmt. Die Form eines hängenden Tropfens ändert sich stark während seiner Entstehung bis hin zum Tropfenabriss. Bei der Entstehung eines Tropfens an einem Rohr oder einem Schlauch wird sich zunächst ein Meniskus ausbilden, dieser wächst zu einer Halbkugel und vergrößert sich bis er schließlich die typische Form eines hängenden Tropfens annimmt (Abbildung 5-4).

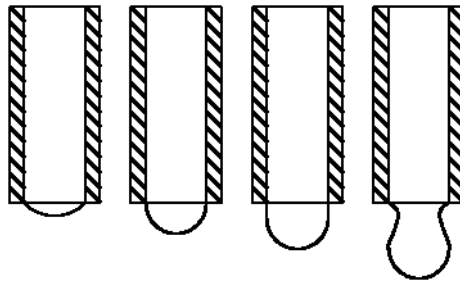


Abbildung 5-4: Phasen der Tropfenentstehung

Ein analytischer Zusammenhang, der den Tropfenentstehungsprozess in allen seinen Phasen vollständig mathematisch beschreibt, ist nicht vorhanden. Es ist möglich, das Volumen und die Oberfläche in den verschiedenen Phasen der Tropfenentstehung durch mathematische Zusammenhänge zu beschreiben. In diesem Zusammenhang gestaltet sich jedoch insbesondere das Definieren von Kriterien bzw. Grenzwerten, welche den Übergang von der einen zur nächsten Tropfenphase festlegen, als schwierig. Um dennoch einen Zusammenhang zwischen Tropfenvolumen, Tropfenoberfläche und Druck im Tropfen herstellen zu können, wurde eine optische Analyse des Tropfenwachstums durchgeführt. Zunächst wird kurz die physikalische Grundlage für die Ausbildung eines Tropfens und der Druckerhöhung im Tropfen beschrieben. Anschließend wird die mathematische Grundlage für eine optische Analyse eines hängenden Tropfens dargestellt.

Die Moleküle in einer Flüssigkeit stehen in Wechselwirkung miteinander und üben untereinander eine Anziehungskraft aus. Die Moleküle im Inneren eines Flüssigkeitsvolumens sind von gleichartigen Molekülen umgeben. Die Kräfte kompensieren sich und es liegt ein Gleichgewicht vor. Die Flüssigkeitsmoleküle an der Grenzfläche des Flüssigkeitsvolumens zur Umgebung haben nur auf der nach innen gerichteten Seite Moleküle gleichen Typs vorliegen. Die Anziehungskräfte dieser Moleküle können so kein Gleichgewicht einstellen. Aus diesem Ungleichgewicht resultiert eine Kraft, welche senkrecht zur Oberfläche und nach innen gerichtet ist. Die Moleküle an der Grenz-, bzw. Oberfläche der Flüssigkeit werden also nach innen gezogen. Soll die Oberfläche der Flüssigkeit vergrößert werden, z.B. wie bei einem wachsenden Tropfen, muss Arbeit verrichtet werden. Die spezifische Grenzflächenenergie ergibt sich hierbei aus dem Verhältnis von verrichteter Arbeit W und Vergrößerung der Flüssigkeitsoberfläche A . Von einer Grenzfläche spricht man bei der Berührungsfläche zweier Flüssigkeiten. Von Oberflächenspannung σ , wenn die Flüssigkeit von einem gasförmigen Medium umgeben ist [37] [38]. Für den Fall der Oberflächenspannung berechnet sich die Arbeit aus [39]:

$$W = \sigma \cdot dA \quad (5.23)$$

Im Falle eines Tropfens und der damit verbundenen Krümmung der Flüssigkeitsoberfläche bewirkt die Oberflächenspannung an der Grenzfläche zwischen flüssiger und gasförmiger Phase einen erhöhten Druck im Tropfen. Der Zusammenhang von Oberflächenspannung, Oberflächenkrümmung des Tropfens und dem resultierenden Druck im Tropfen kann durch die Gleichung nach Young und Laplace beschrieben werden. Hierbei wird die Vergrößerung der Oberfläche dA im Verhältnis zur Volumenvergrößerung dV betrachtet:

$$p \cdot dV = \sigma \cdot dA \quad (5.24)$$

Nimmt man die Form des Tropfens idealisiert als Kugel an, kann der resultierende Druck im Inneren des Tropfens aus Oberflächenspannung und Kugelradius berechnet werden:

$$W = \Delta p \cdot 4 \cdot \pi \cdot r^2 \cdot dr = 8 \cdot \pi \cdot r \cdot \sigma \cdot dr \quad (5.25)$$

$$\Delta p = \frac{2 \cdot \sigma}{r} \quad (5.26)$$

Da ein hängender Tropfen in der Realität jedoch keine Kugelgestalt annimmt, sondern durch das Eigengewicht deformiert wird, ist eine Beschreibung der Tropfenkontur über zwei Hauptkrümmungsradien sinnvoller. Der resultierende Druck im Tropfen kann damit durch folgenden Zusammenhang beschrieben werden [39]:

$$\Delta p = \sigma \cdot \left(\frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} \right) \quad (5.27)$$

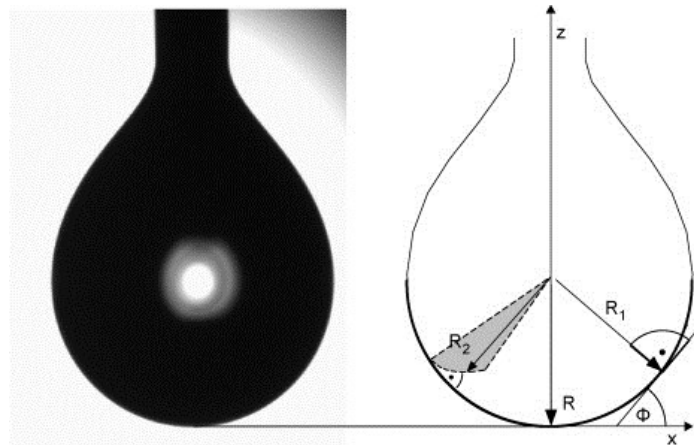


Abbildung 5-5: Hauptkrümmungsradien beim hängenden Tropfen [40]

Die optische Analyse wurde mit einem Kontaktwinkelmessgerät realisiert (OCA 40 Micro, Fa. Dataphysics). Das Kontaktwinkelmessgerät ist mit einer CCD-Videokamera ausgestattet. Es können Bilder mit einer Frequenz von 50 Hz und einer Auflösung von 768x576 Pixel aufgenommen werden. Die Archivierung und Auswertung der Bilddaten erfolgt mittels der Gerätesoftware (SCA 20). Über den in Gl. (5.24) beschriebenen Zusammenhang kann der Druck im hängenden Tropfen aus dessen Kontur bzw. Konturänderung berechnet werden. Diese Methode kann Anwendung finden, da die Dichte der verwendeten Blutersatzflüssigkeit größer ist als die der umgebenden Luft. Die Messungen fanden bei Normaldruck von 1,08 bar und einer Umgebungstemperatur von 20 °C statt.

Zunächst wurde die Oberflächenspannung der Blutersatzflüssigkeit bestimmt, siehe Tabelle 5-1. Im Mittel ergibt sich eine Oberflächenspannung von 65,5 mN/m mit einer Standardabweichung von 0,25 mN/m.

Tabelle 5-1: Messwerte der Oberflächenspannung für Blutersatzflüssigkeit

Messung	1	2	3	4	5	6	7	8
Messwert [mN/m]	65,9	65,4	65,6	65,5	65,1	65,8	65,5	65,3
Mittelwert [mN/m]	65,5							

Anschließend wurde die Standarddosiernadel (SNP - D 165/136 Disposable needle, Dataphysics) mit einem Schlauchstück versehen, um die gleichen Bedingungen wie am Vorratsbehälter zu schaffen (Abbildung 5-6). Dies gestaltete sich recht problemlos, da der Außendurchmesser der Standarddosiernadel mit 1,65 mm in etwa dem Innendurchmesser der zu untersuchenden Schlauchwendel entspricht und so die Schlauchhülsen einfach aufgeschoben werden konnten und eine formschlüssige Verbindung ergaben. Die Längskalibrierung für das System wird am Außendurchmesser der Standarddosiernadel durchgeführt.

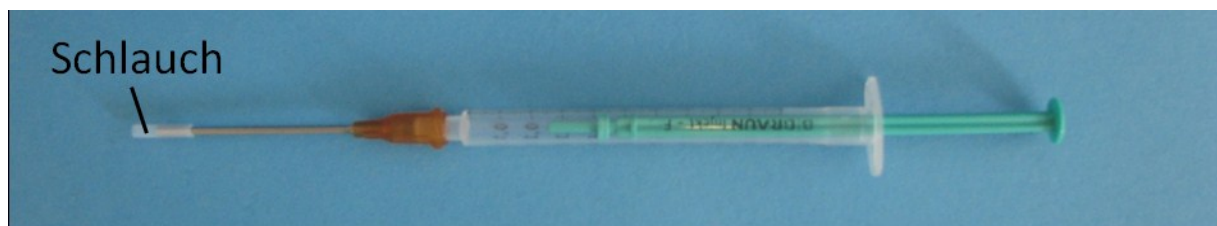


Abbildung 5-6: Standarddosiernadel mit aufgeschobenem Schlauch

Es wurde ein hängender Tropfen nach der Pendent-Drop-Methode erzeugt. Hierbei wurde zunächst das maximale Tropfenvolumen durch schrittweises, manuelles Dosieren ermittelt. Entscheidend für die maximale Größe eines hängenden Tropfens ist neben den Flüssigkeitseigenschaften und den Materialeigenschaften des Schlauches dessen Außendurchmesser. Es hat sich gezeigt, dass sich das maximale Tropfenvolumen bei Verwendung der unterschiedlichen Schlauchtypen nur minimal unterscheidet. Als Erklärung hierfür kann der geringe Unterschied der Schlauchinnen- und Schlauchaußendurchmesser dienen, siehe Tabelle 5-2. Das ermittelte Tropfenvolumen lag im Mittel bei $V_T = 34,5 \pm 0,5 \mu\text{l}$, siehe Tabelle 5-2.

Tabelle 5-2: Parameter für Tropfendosierung am Kontaktwinkelmessgerät in Abhängigkeit der Schlauchinnendurchmesser

Innendurchmesser Schlauch [mm]		Außendurchmesser Schlauch [mm]		Anzahl untersuchter Tropfen n	maximales Tropfenvolumen [μl]
Sollwert	Istwert	Sollwert	Istwert		
1,5	1,51	2,1	2,11	5	35
1,6	1,64	2,4	2,35	5	34

Ein Volumenunterschied von 1 μl ist in Hinblick auf den Gesamtprozess, bei dem die Ausflusszeit von 15 ml von Interesse ist, und in Anbetracht der Tatsache, dass die Flüssigkeit bei der optischen Analyse am Kontaktwinkelmessgerät einer Verdunstung unterliegt, zu vernachlässigen. Aus diesem Grund wurden alle weiteren Untersuchungen auf Grundlage des Schlauchs mit einem Innendurchmesser von $d_i = 1,6 \text{ mm}$ durchgeführt.

Es wurden fünf Messreihen aufgenommen, bei denen ein hängender Tropfen an der Standarddosiernadel mit aufgeschobener Schlauchhülse ($d_i = 1,6 \text{ mm}$) erzeugt wurde. Das Tropfenvolumen wurde schrittweise um 1 μl vergrößert (dosiert). Der Tropfen wurde jeweils solange vergrößert, bis er sein Maximalvolumen überschritten hat und abgerissen ist. Nach jeder Volumenvergrößerung wurden das Tropfenvolumen und die Tropfenoberfläche durch eine optische Analyse ermittelt. Dieser Prozess wurde mit der am Gerät vorhandenen Kamera dokumentiert. Die gewonnenen Bilddaten für jede Phase des Tropfenentstehungsprozesses konnten anschließend ausgewertet werden. Die Software liefert auf Basis von Bilddaten, welche durch einen Hell-Dunkel-Abgleich gewonnen werden, Werte für Tropfenoberfläche, Tropfenvolumen, Oberflächenspannung und Tropfendruck. Mathematische Basis für die Berechnung von Oberflächenspannung und Tropfendruck ist die Young-Laplace-Gleichung, siehe Gl. (5.24) und Gl. (5.27). Um den Messfehler zu reduzieren, wurde der Versuch fünfmal durchgeführt und die gewonnenen Werte anschließend gemittelt. Da die Tropfenkontur in der Software anhand einer Helligkeitsdifferenz zwischen Tropfen und Umgebung ermittelt wird, ist darauf zu achten, dass die Beleuchtung der Kanüle und die Vergrößerung der Kamera entsprechend angepasst werden. Die Oberflächenspannung wird bei der Pendant Drop Methode in der Regel am maximal ausgebildeten Tropfen ermittelt. Aus diesem Grund wird die Oberflächenspannung bei maximalem Tropfenvolumen an der Standarddosiernadel bestimmt. Auf Grundlage der zuvor bestimmten Oberflächenspannung der Blutersatzflüssigkeit und der schrittweise ermittelten Volumen- und Oberflächenzunahmen konnte für jeden Volumenschritt ein Druck berechnet werden. Die ermittelten Daten sind in Tabelle A-2 im Anhang zusammengefasst.

Bei der Dosierung des ersten Mikroliters Flüssigkeit konnte kein Druck ermittelt werden. Siehe hierzu Abbildung 5-7. Nach der Dosierung des zweiten Mikroliters Flüssigkeit ist das Flüssigkeitsvolumen unterhalb des Schlauches groß genug damit eine Bestimmung der Hauptkrümmungsradien des hängenden Tropfens und darauf basierend die Berechnung des Druckes im Tropfen erfolgen kann. Theoretisch müsste zu Anfang der Tropfenentstehung, also beim Übergang vom Meniskus zu Halbkugel, der Druck steigen. Der Meniskus hat im Vergleich

zur Halbkugel einen sehr viel größeren Radius, vgl. Gl. (5.26). Die Software ermittelt die Radien der Tropfenkontur jedoch aus den gewonnenen Bilddaten. Diese liefern zu Beginn der Messung, bzw. Tropfenentstehung einen geringen Radius und damit hohen Tropfendruck. Der Tropfendruck nimmt mit wachsender Tropfengröße und damit wachsenden Tropfenradien ab.

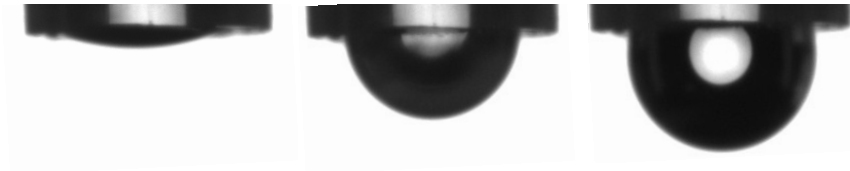


Abbildung 5-7: Analyse Tropfendruck an Kontaktwinkelmessgerät, 1 μl dosiert (links), 2 μl dosiert (Mitte), 3 μl dosiert (rechts)

Es ergibt sich ein Verlauf des Druckes im Tropfen als Funktion seines Volumens wie in Abbildung 5-8 dargestellt. Es ist zu erkennen, dass der Druck im Tropfen exponentiell abfällt und kurz vor dem Abreißen des Tropfens der geringste Druck vorherrscht.

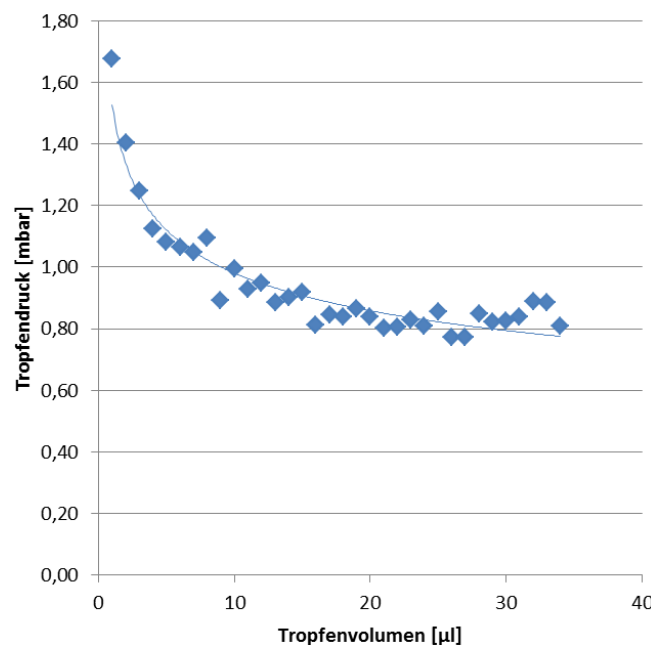


Abbildung 5-8: Druckverlauf während Tropfenentstehung

Durch die optische Analyse konnte ein Zusammenhang zwischen dem Flüssigkeitsvolumen, welches aus dem Behälter ausfließt, und dem Druck, welcher im Tropfen am unteren Ende der Schlauchwendel vorherrscht, hergestellt werden.

$$\Delta p_T(t) = f(\dot{V}(t)) = f(A_A \cdot c_2(t)) \quad (5.28)$$

5.1.4 Analytische Beschreibung des Ausflussmechanismus des Vorratsbehälters

Basierend auf dem Druckgleichgewicht in Gl. (5.1) und durch Zusammenführen der Zusammenhänge aus Gl. (5.4), Gl. (5.5), Gl. (5.22) und Gl. (5.28) kann die Strömungsgeschwindigkeit am Ausfluss c_2 , welche sich in Abhängigkeit des Flüssigkeitsspiegels im Vorratsbehälter $h(t)$ einstellt, mathematisch beschrieben werden, siehe Gl. (5.29).

$$\begin{aligned} \rho \cdot \frac{c_2(t)^2}{2} \cdot \left(\frac{A_A}{A_B}\right)^2 + \rho \cdot g \cdot (h(t) + H_W) - \frac{32 \cdot \eta \cdot l \cdot c_2(t)^2}{d_i^2} - \Delta p_T(t) \\ = \rho \cdot \frac{c_2(t)^2}{2} \end{aligned} \quad (5.29)$$

Formt man Gl. (5.29) um erhält man eine quadratische Gleichung die nach $c_2(t)$ aufgelöst werden kann.

$$\begin{aligned} c_2(t)^2 - \frac{64 \cdot \eta \cdot l}{\rho \cdot d_i^2 \cdot \left(\left(\frac{A_A}{A_B}\right)^2 - 1\right)} \cdot c_2(t) + \frac{2 \cdot g \cdot (h(t) + H_W)}{\left(\left(\frac{A_A}{A_B}\right)^2 - 1\right)} \\ - \frac{2 \cdot \Delta p_T(t)}{\rho \cdot \left(\left(\frac{A_A}{A_B}\right)^2 - 1\right)} = 0 \end{aligned} \quad (5.30)$$

Löst man Gl. (5.30) nach $c_2(t)$ auf, erhält man einen Zusammenhang, mit dem man die Geschwindigkeit am Ausfluss des Vorratsbehälters in Abhängigkeit der aktuellen Höhen des Flüssigkeitsspiegels im Vorratsbehälter und des aktuell vorherrschenden Druckes im Tropfen berechnen kann.

$$c_2(t) = \frac{32 \cdot \eta \cdot l}{\rho \cdot d_i^2 \cdot \left(\left(\frac{A_A}{A_B} \right)^2 - 1 \right)} \pm \sqrt{\left(-\frac{32 \cdot \eta \cdot l}{\rho \cdot d_i^2 \cdot \left(\left(\frac{A_A}{A_B} \right)^2 - 1 \right)} - \frac{2 \cdot g \cdot (h(t) + H_W)}{\left(\left(\frac{A_A}{A_B} \right)^2 - 1 \right)} + \frac{2 \cdot \Delta p_T(t)}{\rho \cdot \left(\left(\frac{A_A}{A_B} \right)^2 - 1 \right)} \right)^2} \quad (5.31)$$

Es wird ersichtlich, dass die zeitvariable Geschwindigkeit am Ausfluss $c_2(t)$ mit Hilfe zeitabhängiger Größen ($h(t)$ und $\Delta p_T(t)$) berechnet wird. Aufgrund der Unstetigkeit, bedingt durch den periodisch abreißen Tropfen, scheidet eine analytische Lösung aus.

Die experimentellen Voruntersuchungen haben gezeigt, dass die Ausflussgeschwindigkeit beim Ausfluss aus dem Vorratsbehälter über der Zeit nur wenig variiert.

Auch eine erste überschlägliche Berechnung der Strömungsgeschwindigkeit c_2 in der Schlauchwendel mit Hilfe des Zusammenhangs nach Gl. (5.31) zeigt eine gleichmäßige Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit über der Zeit. Exemplarische wurde hierfür die Strömungsgeschwindigkeiten bei vollem, halbvollem und leerem Vorratsbehälter berechnet. Für die Überschlagsrechnung wurde ein Vorratsbehälter mit einem Durchmesser von 30 mm betrachtet. Es wurde der Vorratsbehälter mit einem Innendurchmesser von 30 mm gewählt, da mit diesem in den Vorversuchen ein robusteres Strömungsverhalten dargestellt werden konnte. Für die resultierende Querschnittsfläche A_B des Vorratsbehälters ergibt sich ein Wert von 706,86 mm². Bei einem Füllvolumen von 15 ml ergibt sich so die Füllhöhe für den vollen Vorratsbehälter. Bei vollem Vorratsbehälter ergibt sich eine Höhe von $h = 21,22$ mm, bei halbvollem Vorratsbehälter ist $h = 10,61$ mm und bei leerem Vorratsbehälter entsprechend 0 mm. Zusätzlich muss die Höhe der Schlauchwendel H_W berücksichtigt werden. Für die Berechnung wurde eine Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von $d_i = 1,5$ mm gewählt. Dies ergibt eine durchströmte Fläche am Ausfluss von $A_A = 1,77$ mm². Der Schlauch hat eine abgewickelte Länge von $l = 480$ mm. Bei einem Wicklungsdurchmesser von 12 mm und 8,5 Wicklungen ergibt sich, inklusive vertikaler Ein- und Auslaufstrecke, eine Gesamthöhe der Schlauchwendel von $H_W = 90$ mm, siehe hierzu Tabelle 5-3. Um den Gegendruck, welcher aus der Tropfenentstehung am Ende des Ausflusskanals resultiert, näherungsweise zu berücksichtigen, wurde für den Tropfendruck Δp_T der Mittelwert der Messwerte aus Tabelle A-2 gewählt. Der Tropfendruck liegt im Mittel bei $\overline{\Delta p_T} = 0,94$ mbar. Als Flüssigkeitsparame-

ter wurden eine dynamische Viskosität von $\eta = 3,47 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ und eine Dichte von $\rho = 1095 \text{ kg/m}^3$ verwendet. Bei vollem Vorratsbehälter ergibt sich somit eine überschläglich berechnete Strömungsgeschwindigkeit von $c_2 = 46,42 \text{ mm/s}$. Bei halbvollem Vorratsbehälter berechnet man für die Strömungsgeschwindigkeit am Ausfluss $c_2 = 41,61 \text{ mm/s}$. Bei leerem Vorratsbehälter ergibt sich $c_2 = 36,81 \text{ mm/s}$. Es wird ersichtlich, dass die Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit c_2 am Ausfluss zwischen vollem und halbvollem sowie zwischen halbvollem und leerem Vorratsbehälter nur geringfügig variiert. Die Strömungsgeschwindigkeit c_2 am Ausfluss reduziert sich jeweils um $4,8 \text{ mm/s}$.

Ausgehend von einem Ausflussvorgang mit einem relativ gleichmäßigen Anstieg wurde sich für die Lösung mittels eines einstufigen vorwärts Verfahren (Euler-Cauchy-Verfahren) entschieden.

Um Aussagen über die Ausflussgeschwindigkeit $c_2(t)$ und über die Dauer des Leerlaufens des Vorratsbehälters machen zu können, werden zunächst Anfangsbedingungen für $h(t)$ und $\Delta p_T(t)$ definiert. Die Anfangshöhe der Flüssigkeit im Vorratsbehälter ergibt sich aus dem eingefüllten Flüssigkeitsvolumen und der Querschnittfläche des Vorratsbehälters, siehe Gl. (5.32).

$$h(1) = \frac{V_B}{\pi \cdot r_B^2} \quad (5.32)$$

Der Druck im Tropfen, welcher zu Beginn des Ausflussvorgangs vorherrscht, wird aus Tabelle A-2 entnommen. Als Startwert wird der Druck bei einem Tropfenvolumen von $2 \text{ }\mu\text{l}$ gewählt da vorher keine optische Erfassung und Berechnung des Tropfendrucks möglich war. Weiterhin wird eine Zeitschrittweite Δt definiert. Die Wahl der Zeitschrittweite resultiert aus der Berücksichtigung der Tropfenentstehung am unteren Ende der Schlauchwendel. Ausgehend von einem durchschnittlichen Volumenstrom von $4 \dots 5 \text{ ml/min}$ ($68 \dots 83 \text{ }\mu\text{l/s}$), einem maximalen Tropfenvolumen von $35 \text{ }\mu\text{l}$ und einem Tropfendruck welcher in $1 \text{ }\mu\text{l}$ Schritten bestimmt wurde, wird die Zeitschrittweite Δt mit $0,01 \text{ s}$ gewählt. Die Zeitschrittweite ist somit hinreichend klein, um den Verfahrensfehler zu minimieren. Aufgrund des bereits erwähnten relativ gleichmäßigen Anstieges der Funktion sollte sich auch der Rundungsfehler in akzeptablen Grenzen bewegen.

Mit den definierten Anfangswerten wird eine Geschwindigkeit $c_2(t)$ berechnet. Die Berechnung basiert auf der Annahme, dass die Geschwindigkeit $c_2(t)$ während der Dauer Δt konstant ist. Mit der aktuellen Ausflussgeschwindigkeit, der definierte Zeitschrittweite und mit Kenntnis der durchströmten Fläche kann das Volumen der Flüssigkeit, welches pro Zeitschritt aus dem Vorratsbehälter ausgeströmt ist, berechnet werden, vgl. Gl. (5.33).

$$\Delta V(t) = c_2(t) \cdot \Delta t \cdot A_A \quad (5.33)$$

Anschließend können die neue Höhe der Flüssigkeit im Vorratsbehälter $h(t)$ und der neue Druck im Tropfen $\Delta p_T(t)$ bestimmt und für die Berechnung einer neuen Ausflussgeschwindigkeit $c_2(t)$ verwendet werden.

$$h(t + \Delta t) = h(t) - \frac{(V_B - \Delta V(t))}{A_B} \quad (5.34)$$

Der neue Tropfendruck wird ermittelt, in dem man zum aktuellen Tropfenvolumen das Volumen welches pro Zeitschritt aus dem Vorratsbehälter ausgeflossen ist addiert und den zu diesem Tropfenvolumen zugehörigen Tropfendruck verwendet. Das Tropfenvolumen aus dem aktuellen Berechnungsschritt wird als neues Ausgangsvolumen für den folgenden Berechnungsschritt gespeichert. Das Tropfenvolumen wird somit aufsummiert, der Tropfen "wächst". Wird das maximale Tropfenvolumen erreicht (vgl. Tabelle A-2), reißt der Tropfen ab. Das Tropfenvolumen wird wieder zurück auf Null gesetzt.

Die Berechnung der Ausflussgeschwindigkeit $c_2(t)$, der Höhe der Flüssigkeit im Vorratsbehälter $h(t)$ und des Tropfendrucks $\Delta p_T(t)$ wird solange wiederholt, bis ein definiertes Abbruchkriterium erreicht wird. Als Abbruchkriterium dient die Höhe der Flüssigkeit im Vorratsbehälter. Je nach eingefülltem Flüssigkeitsvolumen und Querschnittfläche des Vorratsbehälters ergibt sich eine Anfangshöhe. Ist der Vorratsbehälter leergelaufen, die Höhe der Flüssigkeit im Vorratsbehälter somit Null, wird die Berechnung abgebrochen.

Um die Gesamtzeit für den Ausflussvorgang aus dem Vorratsbehälter zu ermitteln wird eine Zählvariable i eingeführt. Bei jeden Berechnungsschritt wird die Zählvariable i um den Wert

1 erhöht. Nach Abbruch der Berechnung durch Erreichen des Abbruchkriteriums wird der Wert der Zählvariable i mit der Zeitschrittweite Δt multipliziert und somit die Gesamtzeit für den Ausflussvorgang ermittelt.

Der Modellansatz für eine zeitschrittweise Berechnung des Ausflussvorgangs aus dem Vorratsbehälter mit Schlauchwendel und Berücksichtigung des sich ausbildenden Tropfens am Ende des Ausflusskanals wurde in MATLAB implementiert, der Quellcode ist im Anhang zu finden. Der sich ändernde Druck im wachsenden Tropfen wird in Abhängigkeit des sich verändernden Volumens als Tabellenwert bereitgestellt, vgl. Tabelle A-2. Diese Tabellenwerte wurden experimentell ermittelt.

Das entstandene Programm erlaubt die Variation verschiedener Parameter wie Schlauchlänge, Länge der Wendel, Durchmesser des Schlauches, Durchmesser des Vorratsbehälters, Volumen im Vorratsbehälter sowie Dichte und Viskosität der verwendeten Flüssigkeit. Als Ergebnis wird die Ausflusszeit berechnet. Die in jedem Zeitschritt berechneten Größen werden in Form einer ASCII-Datei gespeichert.

5.2 Experimentelle Analyse der Zellbesiedelungskammer

Um die Qualität des in Kap. 5.1 entwickelten Modells zur Berechnung der Ausflussgeschwindigkeit und der Ausflussdauer aus dem Vorratsbehälter der Zellbesiedelungskammer beurteilen zu können, wird eine experimentelle Analyse der Ausflusszeit durchgeführt. Weiterhin wird der Druckverlust, welcher beim Durchströmen der Schlauchwendel entsteht, gemessen und mit Werten aus der Theorie aus 5.1.4 verglichen.

5.2.1 Konstruktion, Fertigung und Validierung einer Schlauchwendel

Um reproduzierbare Messergebnisse zu generieren, muss zunächst eine Schlauchwendel mit definierten Abmessungen gefertigt werden. Grundlage für die Schlauchwendel bilden Schläuche aus PTFE in Standarddimensionen und ein individuell gefertigter Kern. Der in Abbildung 5-9 gezeigte Kern wurde als CAD-Modell in SolidWorks entworfen und mit Hilfe eines Rapid Prototyping (RP) Verfahrens gebaut. Die Herstellung des Kerns erfolgte hierbei aus Acrylnitril Butadien Styrol (ABS) mit Hilfe einer Dimension Elite der Firma Stratasys. Der Schlauch wird, wie in der Abbildung zu sehen, um den Kern gewickelt und ist an den Enden durch entsprechende Laschen fixiert. Vorteil dieses Verfahrens ist die Austauschbarkeit des Schlauches und die einfache Herstellung des Kerns. Durch das RP-Verfahren gibt es kaum

Einschränkungen bei der Dimensionierung der Schlauchwendel. In Vorversuchen hat sich gezeigt, dass eine vertikale Ein- und Auslaufstrecke vor bzw. nach der Wendel notwendig ist, um die gewünschte Funktionalität einzustellen.

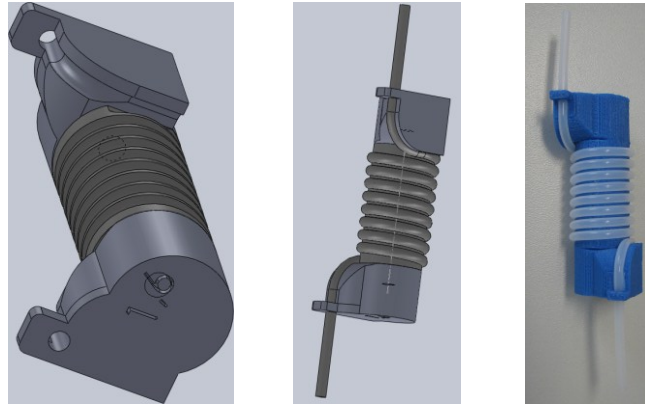


Abbildung 5-9: Kern für Schlauchwendel; CAD-Modell (links); CAD-Modell mit Schlauch (mitte); Kern aus ABS mit Schlauch aus PTFE (rechts)

Es wurden verschiedene Kerne für Schläuche mit unterschiedlichen Innendurchmessern gefertigt. Die Wendel hat eine Steigungshöhe von 3 mm. Der Radius, mit dem der Schlauch in die Ein-, bzw. Auslaufstrecke abknickt, ist $R = 8$ mm. Die Geometrieparameter wie Innendurchmesser des Schlauches, Windungszahl, Wicklungsdurchmesser, Schlauchlänge und Steigungshöhe der Schlauchwendel sind in Tabelle 5-3 zusammengefasst.

Tabelle 5-3: Geometrieparameter der Schlauchwendeln

Innendurchmesser Schlauch [mm]	Windungszahl	Wicklungsdurchmesser [mm]	Schlauchlänge [mm]	Steigungshöhe [mm]
1,6	6,5	10	400	3
1,6	8,5	12	500	3
1,5	8,5	12	480	3

Um zu überprüfen wie gut der Zusammenhang nach Gl. (5.21) den Druckverlust, welcher beim Durchströmen der Schlauchwendel entsteht, voraussagt, werden Druckverlustmessungen mit der Wendel vorgenommen. Wie in Abbildung 5-10 ersichtlich ist die Schlauchwendel horizontal in den Messaufbau integriert. Dies geschieht mit der Absicht, den Einfluss hydrostatischen Drucks zu eliminieren. Sowohl die für die Generierung des Volumenstroms verantwortliche Spritzenpumpe (neMESYS, Fa. cetoni) als auch der Drucksensor (AMS-5812-0003, Fa. Amsys) sind so positioniert, dass sie mit der Schlauchwendel in einer horizontalen Ebene liegen.

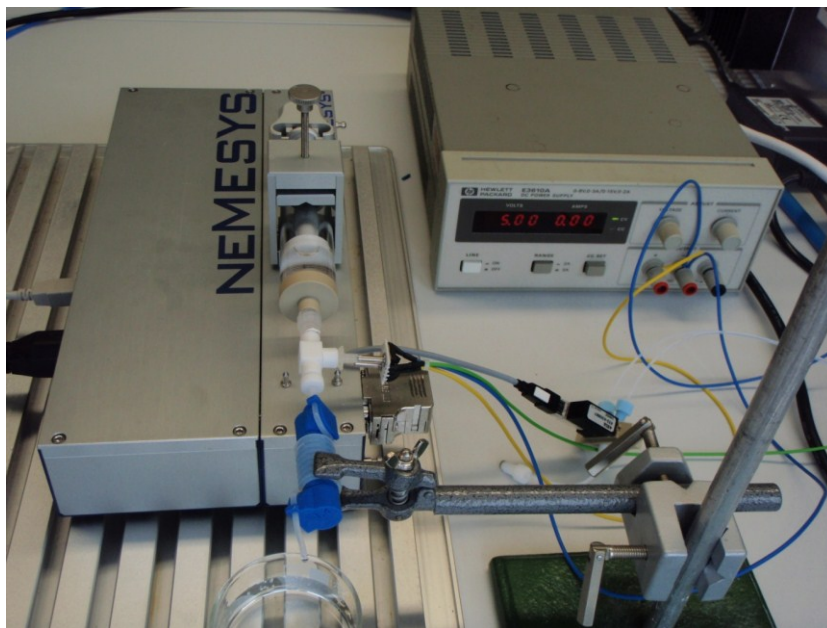


Abbildung 5-10: Messaufbau zur Bestimmung des Druckverlustes in der Schlauchwendel

Der Drucksensor liefert ein analoges Ausgangssignal von 0,5...4,5 V bei einer Versorgungsspannung von 4,75...5,25 V. Der Fehler für diesen Sensortyp wird vom Hersteller mit $\pm 1 \%$ FSO (Full Span Output) angegeben. Die Auflösung für diesen Sensor wird vom Hersteller mit 0,05 % FS angegeben. Der verwendete Sensor ist standardmäßig für Gase konzipiert und wurde seitens des Herstellers für die Anwendung mit Flüssigkeiten invertiert. Der Drucksensor wird mittels eines T-Stückes zwischen Spritzenpumpe und Schlauchwendel in den Aufbau integriert. Am freien Ende der Schlauchwendel herrscht Umgebungsdruck. Der Drucksensor arbeitet als Relativdrucksensor. Einer der beiden Anschlüsse des Drucksensors hat Verbindung zur Umgebung, so dass die gemessenen Druckwerte ein direktes Maß für den

Druckabfall über der Schlauchwendel sind. Der auf 0,3 PSI ausgelegte Sensor weist im Bereich von 0,5...4,5 V eine lineare Kennliniencharakteristik auf, somit kann eine Funktionsgleichung für die Umrechnung der Messwerte y in einen Druck x aufgestellt werden. Der Druck zu jedem Zeitschritt ergibt sich so aus:

$$x[\text{mbar}] = \frac{y - 0,5}{0,193424} \quad (5.35)$$

Um Kennlinien für den Druckverlust bei beliebigen Volumenströmen zu erhalten, werden für die verschiedenen Wendeltypen mit den Schlauchinnendurchmessern 1,5 und 1,6 mm Messwerte für die Volumenströme 1...10 ml/min mit einer Schrittweite von 1 ml/min aufgenommen und anschließend in mbar umgerechnet. Vor Beginn der Messung wird die Schlauchwendel mit Hilfe der Spritzenpumpe vollständig mit Blutersatzflüssigkeit gefüllt. Diese Maßnahme dient der Entlüftung des Messaufbaus und soll eine Reproduzierbarkeit der Messergebnisse gewährleisten. Die Messung des Drucks wird über einen Zeitraum von 15 s durchgeführt. In diesem Zeitraum wird die Schlauchwendel mit dem jeweils vorgegebenen Volumenstrom beaufschlagt. Dieser Zeitraum ermöglicht eine Differenzierung zwischen Beginn, relevantem Bereich und Abbruch der Messung. Es stehen so verwertbare Messwerte über einen Zeitraum von mindestens 10 s zur Verfügung. Für eine Darstellung der Druckdifferenz in Abhängigkeit des Volumenstroms gemäß Tabelle A-3 und Tabelle A-4 im Anhang, wurden die Mittelwerte der gemessenen Drücke im betrachteten Zeitintervall gebildet. Im Gesamtsystem Zellbesiedelungskammer wird ein mittlerer Volumenstrom von 2 ... 3 ml/min angestrebt. Für diesen Bereich generiert die Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,5 mm einen Druckverlust von ca. 6 mbar. Die Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,6 mm generiert einen Druckverlust von ca. 4 mbar. Den Druckverlust, den die Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,5 mm bereitstellt, ist ca. um den Faktor 1,5 höher als bei der Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,6 mm. Die Gegenüberstellung der gemessenen und der nach Gl. (5.21) berechneten Druckverluste in den Schlauchwendeln mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,5 mm und 1,6 mm zeigen eine gute Übereinstimmung, siehe Abbildung 5-11 und Abbildung 5-12.

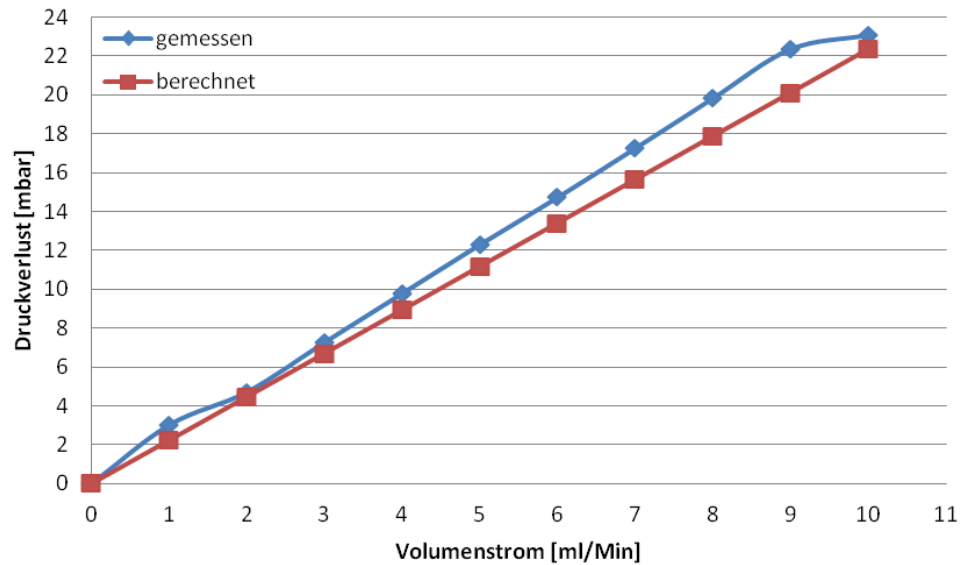


Abbildung 5-11: Druckdifferenz in Abhängigkeit des Volumenstroms für Schlauchwendel mit Innendurchmesser von 1,5 mm



Abbildung 5-12: Druckdifferenz in Abhängigkeit des Volumenstroms für Schlauchwendel mit Innendurchmesser von 1,6 mm

Abweichungen der Messwerte von den berechneten Werten begründen sich zum Teil im Messaufbau. Der Drucksensor wurde mittels eines T-Stücks zwischen Spritzenpumpe und zu charakterisierender Schlauchwendel in den Messaufbau integriert. Die Verbindung zwischen Schlauchwendel und T-Stück wurde mittels einer Hohlschraube realisiert. Hierfür war es

notwendig, das eine Ende der Schlauchwendel mit einem Flansch zu versehen. Die Folge dieses Eingriffs war eine geringe Unstetigkeit des Durchmessers an dieser Stelle.

Die Messfehler, welche der Drucksensor verursacht, sind insgesamt sehr gering. Betrachtet man beispielsweise die Messung für die Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,5 mm bei einem Volumenstrom von 3 ml/min so wurde hierfür eine Druckdifferenz von 7,27 mbar gemessen. Nach Gl. (5.35) entspricht dies einer Spannung von 1,91 V. Der Messfehler des Sensors liegt laut Hersteller bei $\pm 1 \%$ FSO (4,5 V). Für die ermittelte Spannung kann somit ein Wert von $\pm 0,42 \%$ interpoliert werden. Eine 0,42 %ige Abweichung, bei einer ermittelten Druckdifferenz von 7,27 mbar, entspricht einem Messfehler von $\pm 0,03$ mbar und ist somit sehr gering. Neben den geringen Messabweichungen, welche dem Drucksensor angelastet werden können, ist die Einbindung von Drucksensor und Schlauchwendel in den Versuchsaufbau als wesentliche Fehlerquelle zu sehen.

Die hohe Übereinstimmung der gemessenen und der berechneten Druckverluste in den Schlauchwendeln bestätigt die Eignung des in Gl. (5.21) beschriebenen Zusammenhangs, den Druckverlust, welcher beim Durchströmen der Schlauchwendel entsteht, vorauszusagen. Die mathematische Beschreibung des Druckverlustes in einer Schlauchwendel nach Gl. (5.21) als Teil des mathematischen Gesamtmodells - Zellbesiedelungskammer - kann somit als gut eingestuft werden.

Durch die ermittelten Kennlinien, dargestellt in Abbildung 5-11 und Abbildung 5-12, kann der Druckverlust für die untersuchten Schlauchwendeln in Abhängigkeit des Volumenstroms vorausgesagt werden.

5.2.2 Messung des Tropfendrucks

Die Drücke im sich ausbildenden Tropfen am unteren Ende der Schlauchwendel wurden auf Grundlage optisch gewonnener Parameter ermittelt. Um die Qualität der gewonnenen Daten zu überprüfen, wurde das Druckniveau im Tropfen zusätzlich durch eine Druckmessung bestimmt. Hierfür wurde in den Versuchsaufbau, wie in Abbildung 5-10 dargestellt, anstelle der Schlauchwendel ein T-Stück eingebunden. An dem T-Stück ist vertikal ein Schlauchstück als Ausfluss angebracht. Zur besseren Vergleichbarkeit hat der Schlauch die gleichen Dimensionen ($D_i = 1,6$ mm, $D_a = 2,4$ mm) wie bei der Untersuchung der Tropfenentstehung am Kontaktwinkelmessgerät. Die beiden anderen Anschlüsse des T-Stückes waren mit einer Verbindung zur Spritzenpumpe bzw. zum Drucksensor belegt. Der Aufbau wurde mit einem Volumenstrom von 3 ml/min beaufschlagt, angelehnt an den Arbeitsbereich der Zellbesiedelungs-

kammer. Als Versuchsflüssigkeit wurde newtonsche Blutersatzflüssigkeit verwendet ($\eta = 3,47 \text{ mPas}$). Bei der Erfassung des Druckes in Abhängigkeit der Zeit stellt sich ein sägezahnförmiger Druckverlauf ein. In Abbildung 5-13 ist der Druckverlauf in einem Zeitfenster von 3 s dargestellt. Der negative Druck ist durch die Messanordnung bedingt. Die Flüssigkeitssäule im vertikalen Schlauchstück erzeugt einen geodätischen Druck, der größer ist als der Gegen-
druck, den der sich ausbildende Tropfen erzeugt.

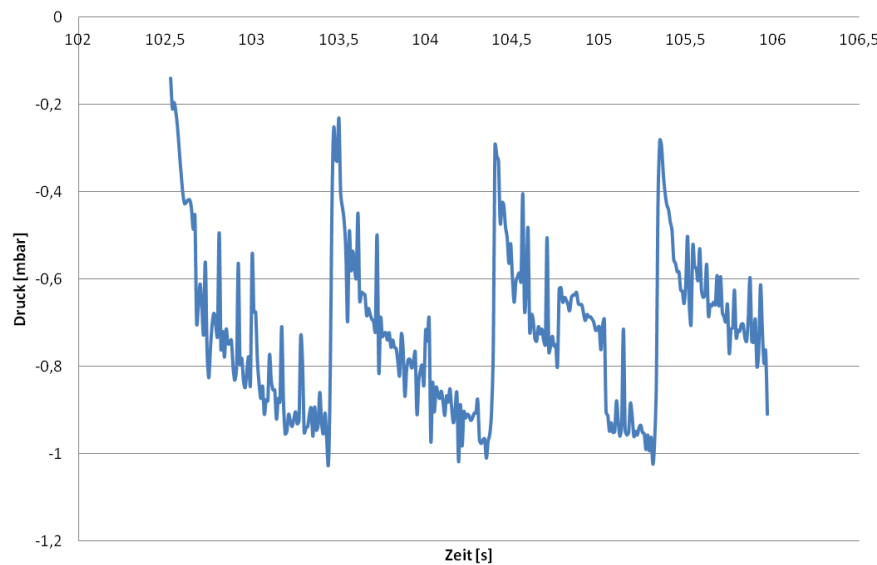


Abbildung 5-13: Sägezahnverlauf bei Druckmessung mit vertikalem Schlauchstück

Durch Auszählung der Peaks (Sägezähne) in einem definierten Zeitabschnitt und davon ausgehend, dass ein Peak ein Tropfen darstellt, kann man Rückschlüsse auf das Tropfenvolumen ziehen. In einem Zeitabschnitt von 2 s werden 3 Peaks gezählt. Der in Abbildung 5-13 dargestellte Verlauf wurde für einen Volumenstrom von 3 ml/min aufgenommen. Bei $50 \text{ } \mu\text{l/s}$ und $1,5 \text{ Peaks/s}$ ergibt sich so ein durchschnittliches Tropfenvolumen von $33,34 \text{ } \mu\text{l}$. Das mit Hilfe des Kontaktwinkelmessgerätes optisch ermittelte maximale Tropfenvolumen lag bei $33,65 \text{ } \mu\text{l}$. Hinsichtlich des Tropfenvolumens kann also eine gute Übereinstimmung zwischen Druckmessung und optischer Analyse mittels Kontaktwinkelmessgerät festgestellt werden. Der durch die optische Analyse ermittelte Tropfendruck lag in einem Bereich zwischen $0,80 \text{ mbar}$ und $1,67 \text{ mbar}$. Dies ergibt eine Differenz von $\Delta p = 0,87 \text{ mbar}$. Die Auswertung des dargestellten Sägezahnverlaufs ergibt eine mittlere Druckdifferenz von $\Delta p = 0,72 \text{ mbar}$, was etwa in dem Bereich der optisch ermittelten Druckdifferenz liegt. Die Differenz zwischen optisch

ermitteltem und durch Druckmessung bestimmtem Tropfendruck liegt bei ca. 0,15 mbar. Da der Tropfendruck jedoch um gut eine Zehnerpotenz unterhalb des durch die Schlauchwendel generierten Druckverlustes liegt, ist die Differenz, bezogen auf den Gesamtprozess, zu tolerieren.

5.2.3 Manuelle Analyse der Ausflusszeit aus dem Vorratsbehälter

Um die Qualität des Programmes zur Berechnung der Ausflusszeit bewerten zu können, wurden die Ausflusszeiten von verschiedenen Kombinationen aus Behältern und Schlauchwendeln ermittelt. Es wurden Messwerte für die Gesamtausflusszeit erhoben und es wurde die Änderung des Flüssigkeitsspiegels als Funktion der Zeit gemessen. Mit einer Stoppuhr wurde die Zeit ermittelt, welche 15 ml Blutersatzflüssigkeit benötigen, um aus dem Vorratsbehälter auszufließen. Die unterschiedlichen Durchmesser der Vorratsbehälter bedingen unterschiedlich hohe Flüssigkeitssäulen und generieren damit unterschiedlich hohe hydrostatische Drücke. Anhand der manuellen Messungen soll zum einen überprüft werden, ob der Prozess auch bei einer geringeren Anfangsspiegelhöhe zuverlässig startet, zum anderen soll untersucht werden, ob sich durch eine geringere Anfangsspiegelhöhe im Vorratsbehälter eine höhere Ausflusszeit erreichen lässt. Bei den manuellen Messungen werden 15 ml Blutersatzflüssigkeit in den Vorratsbehälter appliziert und im gleichen Moment mit der Zeitnahme begonnen. Die Messung der Zeit endet zu dem Zeitpunkt, an dem kein Tropfen mehr am Ende der Schlauchwendel abreißt. Nach jedem Versuch wird das System demontiert und gereinigt. Die Messungen werden für die Kombinationen aus Schlauchwendel und Vorratsbehälter jeweils fünf Mal durchgeführt, um den Messfehler zu reduzieren.



Abbildung 5-14: Manuelle Messung der Ausflusszeit aus Vorratsbehälter

Bei der manuellen Messung der durchschnittlichen Ausflusszeiten aus dem Vorratsbehälter wurden Werte gemäß Tabelle 5-4 und Tabelle 5-5 ermittelt. Für die Schlauchwendel mit 6,5 Windungen und einem Schlauchinnendurchmesser von 1,6 mm wird eine Ausflusszeit von ca. 110 s ermittelt. Die Ausflusszeit ist im Vergleich die geringste und liegt weit unterhalb der der angestrebten Ausflusszeit. Der mittlere Volumenstrom und die mittlere Geschwindigkeit an der Ausflussöffnung sind bei dieser Schlauch/Windungskombination am größten. Durch die Vergrößerung der Windungsanzahl auf 8,5 und des mittleren Windungsdurchmessers von 10 mm auf 12 mm konnte eine Vergrößerung der Ausflusszeit um ca. 40 s erreicht werden. Der mittlere Volumenstrom reduziert sich um ca. $35 \text{ mm}^3/\text{s}$, die mittlere Geschwindigkeit am Ausfluss um ca. 17 mm/s. Wird der Schlauchinnendurchmesser zusätzlich auf 1,5 mm reduziert, kann für den Vorratsbehälter mit 30 mm Innendurchmesser, eine annähernde Verdoppelung der Ausflusszeit erreicht werden.

Aufgrund der geringeren Anfangsspiegelhöhe im Vorratsbehälter mit 40 mm Innendurchmesser und dem damit verbundenen geringeren geodätischen Druck würde man eine Vergrößerung der Ausflusszeit erwarten. Vergleicht man die Ausflusszeiten der unterschiedlichen Vorratsbehälter miteinander, zeigen sich für den Vorratsbehälter mit einem Innendurchmesser von 40 mm leicht erhöhte Ausflusszeiten, bis auf eine Ausnahme bei der Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,6 mm.

Bei der Aufnahme der Messwerte für den Vorratsbehälter mit 40 mm Innendurchmesser in Kombination mit den Schlauchwendeln mit 1,5 mm Schlauchinnendurchmesser kam es zu Unregelmäßigkeiten. Zum Teil startete der Ausflussvorgang hier nicht selbstständig. Die Versuche bei denen der Ausflussvorgang nicht selbstständig startete, wurden für die Ermittlung der in Tabelle 5-5 dargestellten Werte für Volumenstrom und Ausflussgeschwindigkeit nicht berücksichtigt. Eine mögliche Erklärung ist die geringere Anfangsflüssigkeitshöhe im Vorratsbehälter und der damit verbundene geringere hydrostatische Druck zu Beginn des Ausflussvorgangs.

Nur die Kombination eines Vorratsbehälters mit einem Innendurchmesser von 40 mm und einer Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,6 mm lief stets problemlos an. Die Ausflusszeit bei dieser Kombination ist jedoch relativ gering. Aufgrund des zum Teil nicht reproduzierbaren Startverhaltens bei der Verwendung von Vorratsbehältern mit 40 mm Innendurchmesser wurden weiterführende Versuche nur noch mit Vorratsbehältern mit einem Innendurchmesser von 30 mm durchgeführt.

Die manuellen Ausflussversuche sollen in erster Linie dazu dienen erste mittlere Ausflusszeiten zu ermitteln und eine günstige Kombination von Vorratsbehälter und Schlauchwendel zu identifizieren. Als vorteilhaft kann die Kombination aus einem Vorratsbehälter mit 30 mm Innendurchmesser und einer Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,5 mm bewertet werden. Bei dieser Kombination startete der Ausflussvorgang stets spontan und es konnten Ausflusszeiten von über 3,4 min erzielt werden.

Auch der Vergleich der gemessenen Ausflussgeschwindigkeiten mit den in 5.1.4 berechneten Werten zeigt eine gute Übereinstimmung. Für die Konstellation aus Vorratsbehälter und Schlauchwendel, wie sie auch für die überschlägliche Berechnung verwendet wird, ergibt sich eine Ausflusszeit von $t_{\text{gemessen}} = 201,8$ s, vgl. Tabelle 5-4. Bezogen auf eine Füllhöhe von 21,22 mm und umgerechnet auf den Schlauchquerschnitt der Wendel ergibt sich eine mittlere Strömungsgeschwindigkeit am Ausfluss von $\bar{c}_2 = 42,1$ mm/s. Verglichen mit der überschläglich berechneten Strömungsgeschwindigkeit bei halbvollem Vorratsbehälter ($c_2 = 41,6$ mm/s) zeigt sich ein annähernd gleicher Wert.

Tabelle 5-4: Ausfluss aus Vorratsbehälter mit 30 mm Innendurchmesser

Typ der Schlauchwendel	Mittelwert [s]	mittlerer Volumenstrom [mm ³ /s]	mittlere Geschwindigkeit am Ausfluss [mm/s]
di = 1,6 mm / 6,5 Windungen	110,6	135,6	67,5
di = 1,6 mm / 8,5 Windungen	149,2	100,6	50,0
di = 1,5 mm / 8,5 Windungen	201,8	74,3	42,1

Tabelle 5-5: Ausfluss aus Vorratsbehälter mit 40 mm Innendurchmesser

Typ der Schlauchwendel	Mittelwert [s]	mittlerer Volumenstrom [mm ³ /s]	mittlere Geschwindigkeit am Ausfluss [mm/s]
di = 1,6 mm / 8,5 Windungen	146,3	102,5	51,0
di = 1,5 mm / 8,5 Windungen	205,7	72,9	41,3

5.2.4 Analyse des zeitlichen Verlaufs des Ausflussvorgangs

Um Aussagen zum zeitlichen Verlauf des Ausflussvorgangs machen zu können, werden eine Vielzahl von Höhenwerten des Flüssigkeitsspiegels im Vorratsbehälter in Abhängigkeit der Zeit benötigt. Mit Hilfe eines Ultraschallsensors (UNCK09, Fa. Baumer) werden Höhenwerte als Funktion der Zeit erfasst. Der verwendete Ultraschallsensor verfügt über einen Messbereich von 3...150 mm und eignet sich auch für transparente Medien, was bei der für die Messungen verwendeten Blutersatzflüssigkeit Bedingung ist. Die erfassten Höhen- bzw. Abstandswerte werden über einen COM-Anschluss auf einen Messrechner übertragen und mit Hilfe eines LabVIEW-Programms ausgewertet. Höhenwerte werden mit einem Zeitintervall von 0,46 Sekunden erfasst, das Zeitintervall resultiert aus der Geschwindigkeit mit der die erfassten Daten übertragen und verarbeitet werden können. Um reproduzierbare Messwerte zu erhalten, wird die Schlauchwendel zunächst vollständig mit Blutersatzflüssigkeit gefüllt und am unteren Ende verschlossen. Anschließend werden 15 ml Blutersatzflüssigkeit in den Vorratsbehälter gefüllt. Die Messung startet in dem Moment, in dem das untere Ende der Schlauchwendel geöffnet wird, und endet, wenn der Vorratsbehälter vollständig leergelaufen ist. Der Endpunkt der Messung kann anhand unveränderter Höhenwerte identifiziert werden. Ist der Behälter leergelaufen, wird die Ultraschallwelle von Boden des Vorratsbehälters reflektiert und gibt somit konstante Werte wieder. Für die Positionierung des Sensors über dem Vorratsbehälter ist dieser an einem x-y-z-Tisch befestigt, siehe Abbildung 5-15. Die Messungen wurden jeweils fünf Mal durchgeführt, um Messfehler zu minimieren.

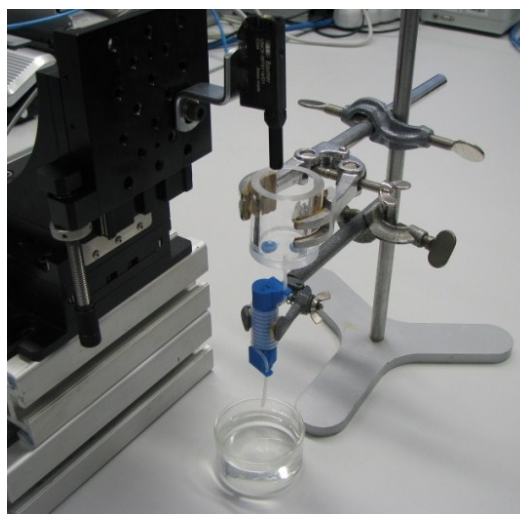


Abbildung 5-15: Messung der Höhe des Flüssigkeitsspiegels im Vorratsbehälter als Funktion der Zeit

Für die Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,5 mm wurde mit Hilfe des Ultraschallsensors eine Ausflusszeit von 200,2 Sekunden ermittelt, für die Schlauchwendel mit 1,6 mm Schlauchinnendurchmesser eine Ausflusszeit von 153,8 Sekunden. Aus dem in Tabelle 5-6 dargestellten Vergleich der Messwerte aus der manuellen Messung und der Messung mit dem Ultraschallsensor ist, insbesondere bei der Variante mit der Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,5 mm, eine gute Übereinstimmung zu erkennen.

Tabelle 5-6: Vergleich Ausflusszeiten Ultraschallmessung mit manueller Messung

Typ der Schlauchwendel	Mittelwert Ultraschall-messung [s]	Mittelwert manuelle Messung [s]
di = 1,6 mm / 8,5 Windungen	153,8	149,2
di = 1,5 mm / 8,5 Windungen	200,2	201,8

Beim Ausfluss einer Flüssigkeit aus einem Behälter mit variabler Spiegelhöhe sinkt der Flüssigkeitsspiegel im Normalfall exponentiell ab. Die Darstellung der Änderung der Spiegelhöhe im Vorratsbehälter über der Zeit zeigt einen annähernd linearen Verlauf, siehe hierzu Abbildung 5-16 und Abbildung 5-17. Zur Veranschaulichung sind die Gradienten dargestellt, jeweils berechnet aus den Messwerten bei vollem, halbvollem und leerem Vorratsbehälter.

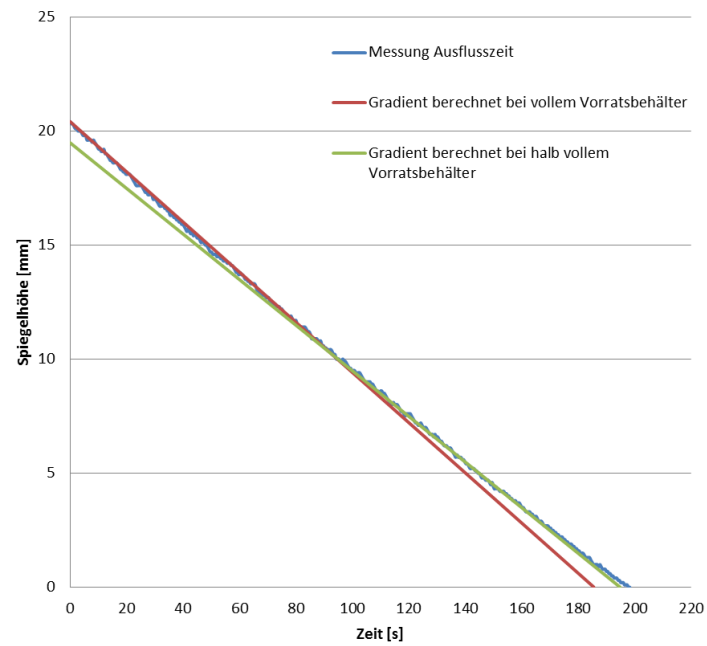


Abbildung 5-16: Ausflussversuch mit angeschlossener Schlauchwendel, Schlauchinnendurchmesser 1,5 mm, Gradienten berechnet nach Gl. (5.31)

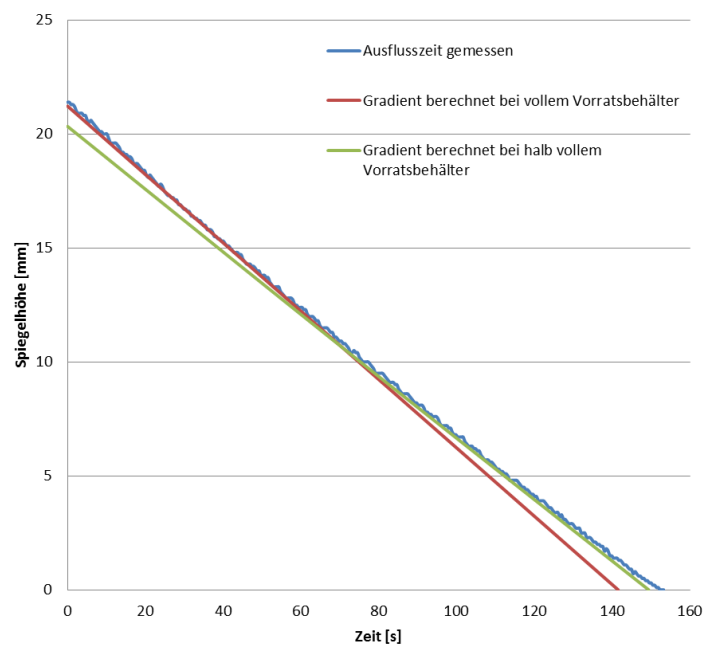


Abbildung 5-17: Ausflussversuch mit angeschlossener Schlauchwendel, Schlauchinnendurchmesser 1,6 mm, Gradienten berechnet nach Gl. (5.31)

Ein linearer Abfall des Flüssigkeitsspiegels und somit ein möglichst gleichmäßiges Ausströmen der Flüssigkeit aus dem Vorratsbehälter ist gewollt und Ziel der Auslegung der Zellbesiedelungskammer. Das dargestellte Ausflussverhalten wird durch die Verwendung der Schlauchwendel erreicht. Vergleicht man den Druckverlust, welcher beim Durchströmen der Schlauchwendel entsteht, mit dem Druck bei der Tropfenentstehung und dem Druck, welcher aus der Flüssigkeitssäule im Vorratsbehälter resultiert, wird der dominierende Einfluss der Schlauchwendel deutlich. Als Beispiel wird der Ausflussvorgang aus dem Vorratsbehälter mit 30 mm Innendurchmesser und angeschlossener Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,5 mm betrachtet. Bei der Ausbildung eines Tropfens am unteren Ende der Schlauchwendel entstehen Drücke zwischen 1,68 ... 0,81 mbar, siehe hierzu Tabelle A-2. Eine Abschätzung des Einflusses des Tropfendruckes erfolgt auf Basis des Mittelwertes. Der Druck im Tropfen liegt im Mittel bei 0,94 mbar, berechnet auf Grundlage der in Tabelle A-2 zusammengefassten Werte.

Beim Ausflussversuch für die Schlauchwendel mit 1,5 mm Innendurchmesser wurde eine Ausflusszeit von 200,2 s ermittelt. Bei einem Füllvolumen von 15 ml ergibt dies einem mittleren Volumenstrom von ca. 4,54 ml/min. Vergleicht man die in Tabelle A-3 dargestellten Druckverluste in dem Volumenstrombereich von 4 ... 5 ml/min, so kann man für die Messwerte eine Druckdifferenz von 11,04 mbar interpolieren.

Wird der Vorratsbehälter mit einem Innendurchmesser von 30 mm mit 15 ml Flüssigkeit befüllt ergibt dies eine Füllhöhe von 21,22 mm. Die Schlauchwendel hat inklusive der vertikalen Ein- und Auslaufstrecke eine Gesamthöhe von 90 mm. Addiert man die Anfangsfüllhöhe mit der Höhe der Schlauchwendel kann man auf Grundlage des in Gl. (4.8) genannten Zusammenhangs einen hydrostatischen Druck berechnen. Als Flüssigkeit wird newtonsche Blutersatzflüssigkeit mit einer Dichte von 1095 kg/m^3 angenommen. Der so berechnete Druck beträgt 11,95 mbar. Berechnet man zum Vergleich den hydrostatischen Druck bei leergelaufenem Vorratsbehälter erhält man einen Wert von 9,67 mbar. Somit ergibt sich eine Druckdifferenz von 2,28 mbar. Es wird ersichtlich, dass der Druckverlust, welcher beim Durchströmen der Schlauchwendel entsteht, um etwa den Faktor 5 größer ist als die Druckdifferenz im Vorratsbehälter und um etwa den Faktor 10 größer als der mittlere Druck im Tropfen. Der von der Strömungsgeschwindigkeit abhängige Druckverlust in der Schlauchwendel ist demzufolge der dominierende Faktor. Der Vergleich des hydrostatischen Druckes, auf Grundlage der geometrischen Höhe, und den gemessenen Druckverlusten in den Schlauchwendeln und im Tropfen korrespondiert ebenfalls gut miteinander.

5.3 Ergebnisse Simulation Zellbesiedelungskammer

5.3.1 Vergleich Simulation und gemessene Ausflusszeiten

Das in MATLAB umgesetzte Berechnungsprogramm ermöglicht eine Berechnung der Ausflusszeit aus dem Vorratsbehälter in Abhängigkeit verschiedener Geometrieparameter. Es wurden exemplarisch Ausflusszeiten für Schlauchwendeln mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,5 mm und 1,6 mm berechnet. Die Schlauchwendeln haben jeweils 8,5 Wicklungen und eine Gesamthöhe von 90 mm, inklusive Ein- und Auslaufstrecke. Eine Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,6 mm und einer abgewickelten Gesamtlänge des Schlauches von 500 mm generiert laut Programm eine Ausflusszeit 152,4 Sekunden. Bei der Vorgabe einer Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,5 mm und einer Schlauchlänge von 480 mm wird eine Ausflusszeit von 197,3 Sekunden berechnet. Die geringere Schlauchlänge der Schlauchwendel mit 1,5 mm Innendurchmesser resultiert aus der Wicklung und dem geringeren Schlauchaußendurchmesser bei vorgegebener gleicher Gesamthöhe der Schlauchwendel.

Die Berechnungswerte werden im ASCII Format abgelegt und ermöglichen eine grafische Darstellung der Ausflusszeit entsprechend Abbildung 5-18 und Abbildung 5-19.

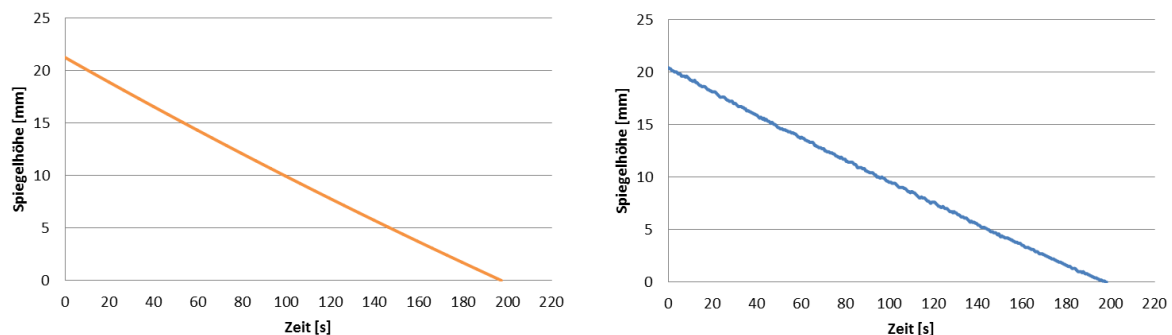


Abbildung 5-18: Vergleich von mit Simulationsprogramm berechneter Ausflusszeit (links) und gemessener Ausflusszeit (rechts) für Schlauchwendel mit Schlauchinnendurchmesser 1,5 mm

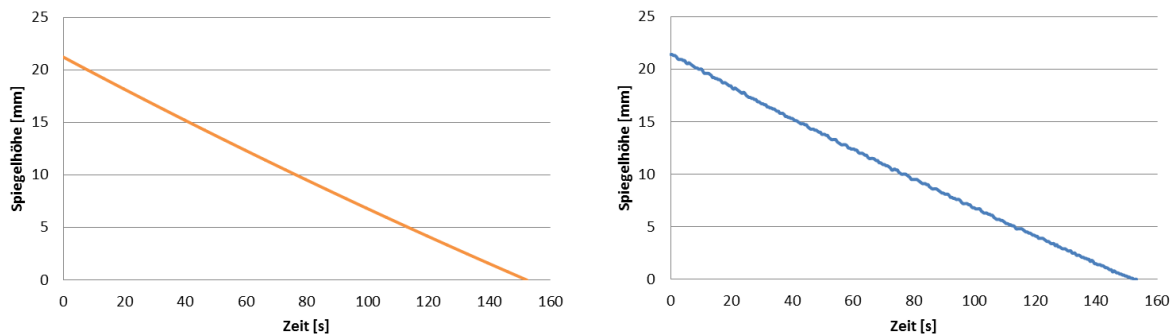


Abbildung 5-19: Vergleich von mit Simulationsprogramm berechneter Ausflusszeit (links) und gemessener Ausflusszeit (rechts) für Schlauchwendel mit Schlauchinnendurchmesser 1,6 mm

Beim Vergleich von berechneten Ausflusszeiten und Messwerten zeigt sich, sowohl für die Schlauchwendel mit einem Innendurchmesser von 1,5 mm als auch mit 1,6 mm, ein qualitativ gleicher Verlauf und eine insgesamt gute Übereinstimmung, siehe Abbildung 5-18 und Abbildung 5-19.

Betrachtet man die Gesamtausflusszeiten, so beträgt die Abweichung zwischen Mess- und Berechnungswerten für die Schlauchwendel mit einem Schlauchinnendurchmesser von 1,5 mm ca. 1,45 %. In Anbetracht des für eine Messung notwendigen manuell initiierten Starts des Ausflussvorgangs eine guter Wert. Die Berechnungswerte für die Variante mit dem Schlauchinnendurchmesser von 1,6 mm weichen nur um ca. 0,91 % von den Messwerten ab. In Anbetracht des bereits erwähnten manuellen Einflusses bei der Erhebung der Messwerte ein sehr guter Wert.

Insgesamt kann das Simulationsprogramm als hilfreich bei der Auslegung/Anpassung des Strömungsverhaltens der Zellbesiedelungskammer eingestuft werden.

6 Zusammenfassung

6.1 Versuchsflüssigkeit

Um die entwickelten Modelle für die Knochenersatzmaterialien und die Zellbesiedelungskammer validieren zu können, war eine Versuchsflüssigkeit notwendig, welche sich zum einen leicht und gefahrlos handhaben lässt, zum anderen die rheologischen Eigenschaften von Blut möglichst gut nachbildet.

Für die im konkreten Fall vorliegenden Aufgabenstellungen und im Hinblick auf eine möglichst gute Reproduzierbarkeit und Vergleichbarkeit der Versuchsergebnisse wurde sich für die Verwendung einer newtonschen Blutersatzflüssigkeit entschieden. Als newtonsche Blutersatzflüssigkeit hat sich eine wässrige Glycerinlösung (38,5 Ma % Glycerin) als am besten geeignet dargestellt.

Für weiterführende Untersuchungen, beispielsweise mit anders aufgebauten und dimensionierten Knochenersatzmaterialien, wäre eventuell eine Berücksichtigung und Bewertung einer nicht-newtonschen Blutersatzflüssigkeit sinnvoll.

6.2 Modellierung Knochenersatzmaterialien

Sowohl für die 3D gedruckten Scaffolds als auch für die Scaffolds aus boviner Spongiosa werden durch die ausgewählten Modelle Druckverluste vorausgesagt, welche so gering sind, dass eine messtechnische Erfassung nicht sinnvoll erschien. Um dennoch einen Aussage über die Eignung der Modelle bzw. der Scaffolds für den Einsatz in der Zellbesiedelungskammer machen zu können, wurden Sickerversuche durchgeführt. Bei den Versuchen, bei denen mit der Spritzenpumpe ein Volumenstrom, welcher der jeweiligen Rechnung zugrunde liegt, bereitgestellt und anschließend auf die Scaffolds geleitet wurde, konnte bestätigt werden, dass sich keine messbare Flüssigkeitssäule über den Scaffolds aufbaut.

Vergleicht man die experimentellen Erkenntnisse mit den Berechnungsdaten für die Scaffolds aus boviner Spongiosa, welche sich aus dem Modellansatz nach Du Plessis ergeben, stellt man fest, dass dieser Modellansatz keine sinnvollen Ergebnisse liefert. Der Modellansatz nach Du Plessis wurde für weitere Betrachtungen nicht weiter berücksichtigt. Die Modellansätze nach Richard und Moreira eignen sich für eine Bewertung der Verwendbarkeit von

Scaffolds mit einem strukturellen Aufbau wie dem einer bovinen Spongiosa in der Zellbesiedelungskammer. Sowohl der rechnerisch ermittelte als auch der experimentell nachgewiesene Strömungswiderstand der Scaffolds aus boviner Spongiosa ist so gering, dass eine Steuerung des Volumenstroms allein durch die Auslegung der Komponenten der Zellbesiedelungskammer erfolgen muss.

Auch für die 3D-gedruckten Scaffolds wurde eine Betrachtung bzw. experimentelle Analyse wie im Falle der Scaffolds aus boviner Spongiosa durchgeführt. Hier wird eine Berechnung des Druckverlustes auf Basis des Modells von Du Plessis, welches die Struktur des Scaffolds durch ein kubisches Gitter beschreibt, empfohlen. Für den vorliegenden Fall kann eine grundsätzliche Eignung der 3D-gedruckten Scaffolds bestätigt werden. Die erfolgreich durchgeführten Sickerversuche an den 3D-gedruckten Scaffolds haben gezeigt, dass eine Durchströmung der Scaffolds gegeben ist. Die Steuerung des Volumenstroms der Flüssigkeit, welche durch die 3D-gedruckten Scaffolds fließt, wird durch entsprechende Dimensionierung der Komponenten der Zellbesiedelungskammer erreicht. Bei größeren und komplexeren Strukturen, welche einen erhöhten Strömungswiderstand generieren, ist eine Validierung durch eine Differenzdruckmessung notwendig. Für den vorliegenden Fall muss ein Volumenstrom, welcher als Vorgabe aus dem medizinischen Bereich kommt, durch geeignete Dimensionierung der Komponenten der Zellbesiedelungskammer bereitgestellt werden.

6.3 Modellierung Zellbesiedelungskammer

Die Modellierung des Ausflussvorgangs aus dem Vorratsbehälter der Zellbesiedelungskammer und das darauf basierende Simulationsprogramm können als erfolgreich bewertet werden. Für den Strömungswiderstand in der Schlauchwendel wurden entkoppelte Untersuchungen durchgeführt. Die gemessenen Druckverluste zeigten hohe Übereinstimmung mit den berechneten Druckverlusten beim Durchströmen der Schlauchwendel. Die Bestimmung des Tropfendruckes auf Basis optisch ermittelter Parameter, ist, unter dem Gesichtspunkt des zu Beginn der Betrachtung noch nicht vollständig ausgebildeten Tropfens, als kritisch einzustufen. Perspektivisch ist eine Bestimmung des volumenabhängigen Tropfendruckes auf Basis einer Volumenstrom-/Druckmessung denkbar, hierfür bedarf es jedoch sensiblerer Messtechnik, insbesondere im Bereich der Volumenstrommessung.

Das grundsätzliche Funktionsprinzip der Zellbesiedelungskammer konnte nachgewiesen werden und eine favorisierte Dimensionierung für Vorratsbehälter und Schlauchwendel identi-

ziert werden. Die Ausflusszeiten des aufgebauten Labormusters liegen mit ca. 3,5 min etwas unter der definierten Vorgabe von 5 ... 10 min. Hier gilt es in Zukunft einen Kompromiss zwischen definierter/angestrebter Ausflusszeit, Dimension der Zellbesiedelungskammer und Robustheit des Strömungsverhaltens zu finden. Die Ausflusszeit kann nur durch eine längere Schlauchwendel erreicht werden, was den gesamten Aufbau vergrößern würde. Als kritisch ist in diesem Zusammenhang auch das Anlaufverhalten zu sehen. Die Auslegung/Anpassung der Zellbesiedelungskammer an einen konkreten Anwendungsfall muss unter den Gesichtspunkten maximale Baugröße, minimales/maximales Volumen der zellhaltigen Flüssigkeit und der aus Zellstudien ermittelten notwendigen Strömungsgeschwindigkeit erfolgen.

6.4 Ausblick

Um zu überprüfen, ob eine Vitalisierung von Knochenersatzmaterialien mit Hilfe der Zellbesiedelungskammer einen Vorteil im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren bringt, müssen zellbiologische Studien folgen. Hierfür muss zunächst die für die Zelladhäsion optimale Strömungsgeschwindigkeit in den jeweiligen Scaffolds durch geeignete Versuche identifiziert werden. Auf Grundlage der gewonnenen Erkenntnisse müssten weitere Labormuster der Zellbesiedelungskammer aufgebaut werden. Diese müssen anschließend einer Sterilisation unterzogen und unter Laborbedingungen mit Knochenersatzmaterialien und einer zellhaltigen Flüssigkeit bestückt werden. Das System Zellbesiedelungskammer würde entsprechend der später vorgesehenen Nutzung angewendet werden. Die Scaffolds wären anschließend zu entnehmen, in geeigneter Weise zu präparieren und die vitalen Zellen auf bzw. im Scaffold zu quantifizieren. Durch ein Vergleich mit etablierten Methoden (Tränken der Scaffolds, ChronOS Perfusion Concept der Firma DePuy Synthes) könnte der Nutzen des Systems beurteilt werden. Bei Nachweis einer erhöhten Anzahl vitaler Zellen auf den Knochenersatzmaterialien wäre der Grundstein für einen Tierversuch gelegt. Ein Tierversuch müsste eine Verbesserung beim Einheilverhalten der Knochenersatzmaterialien bestätigen. Sollte auch ein Tierversuch mit positivem Ergebnis abgeschlossen werden, wäre der Weg bereitet für Studien und eine spätere Anwendung in der Humanmedizin.

7 Literatur

- [1] D. Eberli, Tissue Engineering, InTech, 2010.
- [2] E. Wintermantel und S.-W. Ha, Medizintechnik, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2008.
- [3] B. Schmidt-Rohlfing, C. Tzioupis, C. L. Menzel und H. C. Pape, „Tissue Engineering von Knochengewebe,“ *Der Unfallchirurg*, Bd. 112, pp. 785-795, 2009.
- [4] D. W. M. H. Ivan Martin, „The role of bioreactors in tissue engineering,“ *TRENDS in Biotechnology*, Bd. 22, Nr. 2, pp. 80-85, Februar 2004.
- [5] L. Meinel, V. Karageorgiou, R. Fajardo, B. Snyder, V. Shinde-Patil, L. Zichner, D. Kaplan, R. Langer und G. Vunjak-Novakovic, „Bone Tissue Engineering Using Human Mesenchymal Stem Cells: Effects of Scaffold Material and Medium Flow,“ *Annals of Biomedical Engineering*, Bd. 32, Nr. 1, pp. 112-122, 2004.
- [6] W. Van Hemert, „Tricalcium phosphate granules or rigid wedge preforms in open wedge high tibial osteotomy: a radiological study with a new evaluation system,“ *Knee*, Bd. 11, Nr. 6, pp. 451-456, 2004.
- [7] W. Demtröder, Experimentalphysik 1, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 2013.
- [8] P. C. Sousa, F. T. Pinho, M. S. N. Oliveira und M. A. Alves, „Extensional flow of blood analog solutions in microfluidic devices,“ *Biomicrofluidics*, Bd. 5, pp. 1-19, 2011.
- [9] R. F. Schmidt, F. Lang und M. Heckmann, Physiologie des Menschen, Berlin: Springer, 2010.
- [10] J. D. Gray, I. Owen und M. P. Escudier, „Dynamic scaling of unsteady shear-thinning non-Newtonian fluid,“ *Exp Fluids*, Bd. 43, pp. 535-546, 18 August 2007.
- [11] P. Kugler, Zelle Organ Mensch, München Jena: Urban&Fischer, 2006.
- [12] M. S. G. S. Adolf Faller, Der Körper des Menschen; Einführung in Bau und Funktion, Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag, 2004.
- [13] J. O. Hollinger und J. C. Kleinschmidt, „The critical size defects as an experimental

- model to test bone repair methods,“ *Journal of Craniofacial Surgery*, pp. 60-68, 1 1990.
- [14] J. P. Schmitz und J. O. Hollinger, „The critical size defect as an experimental model for craniomandibulofacial nonunions,“ *Clin Orthop Relat Res*, pp. 299-308, April 1986.
- [15] J. Y. Huh, B. H. Choi, B. Y. Kim, S. H. Lee, S. J. Zhu und J. H. Jung, „Critical size defect in the canine mandible,“ *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, pp. 296-301, September 2005.
- [16] A. K. Gosain und J. A. Persing, „Biomaterials in the face: benefits and risks,“ *Journal of Craniofacial Surgery*, pp. 404-414, September 1999.
- [17] W. R. Moore, S. E. Graves und G. I. Bain, „Synthetic bone graft substitutes,“ *ANZ Journal of Surgery*, pp. 354-361, June 2001.
- [18] P. V. Giannoudis, H. Dinopoulos und E. Tsiridis, „Bone substitutes: an update,“ *Injury*, pp. 20-27, November 2005.
- [19] B.-D. Katthagen, S. Scheffler, R. Becker, D. Willkomm, H. O. Mayr und A. Pruß, „Gewinnung, Prozessierung und Transplantation allogener muskuloskelettaler Gewebe,“ *Transfusion Medicine and Hemotherapy*, pp. 438-445, Juli 2008.
- [20] M. A. Kainer, J. V. Linden, D. N. Whaley, H. T. Holmes, W. R. Jarvis, D. B. Jernigan und L. K. Archibald, „Clostridium infections associated with musculoskeletal-tissue allografts,“ *The New England Journal of Medicine* , pp. 2564-2571, July 2004.
- [21] „www.usf.uni-kassel.de/ftp/lehre/.../vl_modellbildung.../MoSim3.pdf,“ [Online]. [Zugriff am 15 Dezember 2011].
- [22] T. Melin und R. Rautenbach, *Membranverfahren*, Berlin: Springer, 2007.
- [23] R. Schneider, S. Neuss, R. Knüchel und A. Perez-Bouza, „Mesenchymale Stammzellen für das „tissue engineering“ des Knochens,“ *Der Phathologe* , Bd. 31, pp. 138-146, 2010.
- [24] B. Leukers, H. Gülkan, S. Irsen, S. Milz, C. Tille, M. Schieker und H. Seitz, „Hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering made by 3D printing,“ *Journal of Materials Science* , Bd. 16, Nr. 12, pp. 1121-1124, 2005.
- [25] S. Spath, P. Warnke, S. Becker, M. Cornelsen und H. Seitz, „3D Printed Scaffolds for Endocultivation,“ in *World Conference on Regenerative Medicine*, Leipzig, 2009.

- [26] A. Reitzmann, F. C. Patcas und B. Kraushaar-Czarnetzki, „Keramische Schwämme – Anwendungspotential monolithischer Netzstrukturen als katalytische Packungen,“ *Chemie Ingenieur Technik*, Bd. 78, Nr. 7, pp. 885-898, 2006.
- [27] P. Habisreuther, N. Djordjevic und N. Zarzalis, „Numerische Simulation der Mikroströmung in porösen inerten Strukturen,“ *Chemie Ingenieur Technik*, Bd. 80, Nr. 3, pp. 327-341, March 2008.
- [28] „http://www.patronage.in/images/product_img2.gif,“ [Online]. [Zugriff am 1 Mai 2015].
- [29] M. Stieß, *Mechanische Verfahrenstechnik-Partikeltechnologie 1*, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.
- [30] J. T. Richardson, Y. Peng und D. Remue, „Properties of ceramic foam catalyst supports: pressure drop,“ *Applied Catalysis A: General*, Bd. 204, pp. 19-32, 2000.
- [31] E. A. Moreira und J. R. Coury, „The influence of structural parameters on the permeability of ceramic foams,“ *Brazilian Journal of Chemical Engineering*, Bd. 21, Nr. 1, pp. 23-33, 2004.
- [32] J. P. Du Plessis und J. G. Fourie, „Pressure drop modelling in cellular metallic foams,“ *Chemical Engineering Science*, Bd. 57, pp. 2781-2789, February 2002.
- [33] D. Girlich, C. Kühn und K. Hackeschmidt, „Berechnung des Druckverlustes für offenporigen Metallschäume,“ Forschungsbericht im Rahmen des Verbundprojektes "Grundsatzuntersuchungen zum Einsatz offenporiger Metallschäume in der Luft- und Klimatechnik", 2005.
- [34] P. Drescher, S. Spath und H. Seitz, „Improvement of mechanical properties of bone tissue engineered scaffolds through sintering and infiltration with biopolymers,“ in *Biomedical Engineering (BioMed 2013)*, Innsbruck, 2013.
- [35] D. S. S. Surek, *Angewandte Strömungsmechanik*, Wiesbaden: Teubner Verlag, 2007.
- [36] W. Wagner, *Strömung und Druckverlust*, Würzburg: Vogel, 2001.
- [37] H. Kuhlmann, *Strömungsmechanik*, Pearson Studium, 2007.
- [38] E. Becker, *Technische Strömungslehre*, Stuttgart: Teubner Verlag, 1982.

-
- [39] K. Kocevar, *Physics of surfaces and interfaces*, Skript, 2005.
- [40] B. Seifried und F. Temelli, „Interfacial tension of marine lipids in contact with high pressure carbone dioxide,“ *The Journal of Supercritical Fluids* , pp. 203-214, March 2010.
- [41] W. Wagner, *Strömung und Druckverlust*, Würzburg: Vogel, 1997.
- [42] W. Wagner, *Rohrleitungstechnik*, Würzburg: Vogel, 1996.
- [43] T. Krist, *Hydraulik Fluidtechnik*, Würzburg: Vogel, 1997.
- [44] H. Töpfer und A. Schwarz, *Wissensspeicher Fluidtechnik*, Leipzig: VEB Fachbuchverlag Leipzig, 1988.
- [45] T. G. Mezger, *Das Rheologie Handbuch*, Hannover: Vincentz Network, 2006.
- [46] H. Zoebl und J. Kruschik, *Strömung durch Rohre und Ventile*, Wien, New York: Springer-Verlag, 1982.
- [47] L. Böswirth, *Technische Strömungslehre*, Wiesbaden: Vieweg Verlag, 2007.
- [48] H. G. Kandel, *Verfahrenstechnische Methoden in der Wirkstoffherstellung*, Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006.
- [49] W. Walter, *Gewöhnliche Differentialgleichungen*, Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2000.
- [50] D. S. Christen, *Praxiswissen der chemischen Verfahrenstechnik*, Heidelberg, Dordrecht, London, New York: Springer, 2010.
- [51] B. Fleischer und H. Theumert, *Entwickeln Konstruieren Berechnen*, Wiesbaden: GWV Fachverlage GmbH, 2009.
- [52] N. Dukhan, „Correlations for the pressure drop for flow through metal foam,“ *Exp Fluids*, Bd. 41, pp. 665-672, August 2006.
- [53] W. E. Boyce und R. C. DiPrima, *Gewöhnliche Differentialgleichungen*, Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akademischer Verlag, 1995.
- [54] M. Klitz, *Homogenisierte Gleichungen der Strömungsmechanik in porösen Medien mit Anwendung auf Permeabilitätsberechnungen in Textilien*, Bonn: Diplomarbeit an der

Friedrich-Wilhelms-Universität, 2006.

- [55] S. Poander, *In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zur Biofunktionalisierung von Knochenersatzmaterialien*, Erlangen-Nürnberg: Dissertation an der Friedrich-Alexander-Universität, 2009.
- [56] S. S. Shibeshi und W. E. Collins, „The Rheology of Blood Flow in a Branched Arterial System,“ *Appl Rheol.*, Bd. 15, Nr. 6, pp. 398-405, 2005.
- [57] G. Vlastos, D. Lerche, B. Koch, O. Samba und M. Pohl, „The effect of parallel combined steady and oscillatory shear flows on blood and polymer solutions,“ *Rheol Acta*, Bd. 36, pp. 160-172, 1997.
- [58] J. D. d. B. R. K. C. A. v. B. Gert J. Meijer, „Cell-Based Bone Tissue Engineering,“ *PLOS Medicine*, Bd. 4, Nr. 2, 2007.

Anhang

A.1 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 2-1: SPINNERFLASK [1]	4
ABBILDUNG 2-2: ROTATING WALL BIOREACTOR [1]	4
ABBILDUNG 2-3: FLOW PERFUSION BIOREACTOR [1].....	6
ABBILDUNG 2-4: CHRONOS PERFUSION CONCEPT (DE PUY SYNTHES, 2012)	7
ABBILDUNG 2-5: PRINZIPSKIZZE ZELLBESIEDELUNGSKAMMER (LINKS), ERSTE LABORMUSTER (RECHTS)	9
ABBILDUNG 2-6: DEMONSTRATOR ZELLBESIEDELUNGSKAMMER (LINKS), GEÖFFNETE ZELLBESIEDELUNGSKAMMER MIT SCAFFOLD AUS HYDROXYLAPATIT (RECHTS).....	11
ABBILDUNG 2-7: QUALITATIVER NACHWEIS DER DURCHSTRÖMUNG VON SCAFFOLD AUS BOVINER SPONGIOSA	13
ABBILDUNG 3-1: RESULTIERENDE ANZIEHUNGSKRAFT DER UMGEBENDEN MOLEKÜLE AUF EIN MOLEKÜL, EXEMPLARISCH FÜR EIN MOLEKÜL IM INNEREN DER FLÜSSIGKEIT UND AN DER OBERFLÄCHE [7]	17
ABBILDUNG 3-2: BESTIMMUNG DER OBERFLÄCHENSPIGUNG DURCH MESSUNG DER KRAFT AM BÜGEL [7]	17
ABBILDUNG 3-3: ABSCHÄTZUNG DES REALEN VISKOSITÄTSVERLAUFS FÜR VOLLBLUT MIT EINEM HK 44-45 % [10].....	20
ABBILDUNG 3-4: VISKOSITÄT NEWTONSCHER BLUTERSATZFLÜSSIGKEIT IN ABHÄNGIGKEIT DER SCHERGESCHWINDIGKEIT	23
ABBILDUNG 4-1: SCAFFOLD AUS BOVINER SPONGIOSA (LINKS) UND 3D-GEDRUCKTER SCAFFOLD (RECHTS)	31
ABBILDUNG 4-2: FESTER SCHWAMM AUS KERAMIK (LINKS) [28] UND SCAFFOLD AUS BOVINER SPONGIOSA (RECHTS)	32
ABBILDUNG 4-3: DETAILAUFNAHME MIT CHARAKTERISTISCHEN GEOMETRIEPARAMETERN (PORENDURCHMESSER d_p , FENSTERDURCHMESSER d_f , STEGLÄNGE t UND STEGDICKE d_m) FESTER (KERAMISCHER) SCHWAMM (LINKS) [26] UND BOVINE SPONGIOSA (RECHTS).....	33
ABBILDUNG 4-4: DRAUFSICHT 3D-GEDRUCKTER SCAFFOLD (VERGRÖßERUNG 25X).....	33

ABBILDUNG 4-5: RUC EINHEITSZELLER MIT PARAMETERN: D = CHARAKTERISTISCHE RUC- ABMESSUNGEN; D_p = CHARAKTERISTISCHE PORENWEITE; D_s = CHARAKTERISTISCHE STEGBREITE	38
ABBILDUNG 4-6: TETRAKAIDCAHEDRON (LINKS), ANGEDEUTETER AUFBAU EINER KELVIN- STRUKTUR (RECHTS) [32].....	39
ABBILDUNG 4-7: GEOMETRIEPARAMETER EINES STEGES EINER KELVIN-STRUKTUR [32].....	39
ABBILDUNG 4-8: METALLSCHAUMGITTER [33].....	39
ABBILDUNG 4-9: KELVIN-STRUKTUR (LINKS), WEAIRE-PHELAN-STRUKTUR (RECHTS) [27]	40
ABBILDUNG 4-10: UNTERDRUCK-VERSUCHSAUFBAU; (1) UNTERDRUCKPUMPE; (2) PROBENGEFÄß; (3) ZEITMESSUNG; (4) SPRITZE ZUM EINBRINGEN DER VERSUCHSFLÜSSIGKEIT.....	45
ABBILDUNG 4-11: AUFNAHME FÜR SCAFFOLDS (LINKS), AUFNAHME MIT SCAFFOLD AUS BOVINER SPONGIOSA (MITTE), AUFNAHME AM TENSIOMETER (RECHTS).....	46
ABBILDUNG 4-12: REM-AUFNAHMEN VON 3D-GEDRUCKTEM SCAFFOLD [34]	47
ABBILDUNG 4-13: BERECHNETER DRUCKVERLUST IN ABHÄNGIGKEIT DES VOLUMENSTROMS FÜR MODELLANSATZ NACH RICHARD UND MOREIRA	49
ABBILDUNG 4-14: BERECHNETER DRUCKVERLUST IN ABHÄNGIGKEIT DES VOLUMENSTROMS FÜR MODELLANSATZ NACH DU PLESSIS KELVIN-STRUKTUR.....	50
ABBILDUNG 4-15: BERECHNETER DRUCKVERLUST IN ABHÄNGIGKEIT DES VOLUMENSTROMS FÜR MODELLANSATZ NACH DU PLESSIS KUBISCH UND PARALLELE ZYLINDER	51
ABBILDUNG 4-16: 3D-GEDRUCKTER SCAFFOLD AUS MIT AUSGESPARTEN KANÄLEN IM RANDBEREICH.....	53
ABBILDUNG 4-17: AUFNAHME FÜR KNOCHENERSATZMATERIALIEN, AUFNAHME MIT 3D- GEDRUCKTEM SCAFFOLD (LINKS), AUFNAHME MIT SCAFFOLD AUS BOVINER SPONGIOSA (RECHTS)	55
ABBILDUNG 4-18: SPRITZENPUMPE MIT ANGESCHLOSSENEN SCHLAUCH.....	55
ABBILDUNG 5-1: VORRATSBEHÄLTER MIT FLÜSSIGKEIT (VARIABLE SPIEGELHÖHE) [35]	58
ABBILDUNG 5-2: EINFLUSSGRÖßEN FÜR DRUCKVERLUSTBEIWERT	61
ABBILDUNG 5-3: SCHNITT DURCH EINE ROHRWENDEL MIT CHARAKTERISTISCHEN GRÖßEN.....	62
ABBILDUNG 5-4: PHASEN DER TROPFENENTSTEHUNG	66
ABBILDUNG 5-5: HAUPTKRÜMMUNGSRADIEN BEIM HÄNGENDEN TROPFEN [40]	68
ABBILDUNG 5-6: STANDARDDOSIERNADEL MIT AUFGESCHOBENEM SCHLAUCH.....	69
ABBILDUNG 5-7: ANALYSE TROPFENDRUCK AN KONTAKTWINKELMESSGERÄT, 1 μ L DOSIERT (LINKS), 2 μ L DOSIERT (MITTE), 3 μ L DOSIERT (RECHTS)	71

ABBILDUNG 5-8: DRUCKVERLAUF WÄHREND TROPFENENTSTEHUNG	71
ABBILDUNG 5-9: KERN FÜR SCHLAUCHWENDEL; CAD-MODELL (LINKS); CAD-MODELL MIT SCHLAUCH (MITTE); KERN AUS ABS MIT SCHLAUCH AUS PTFE (RECHTS).....	77
ABBILDUNG 5-10: MESSAUFBAU ZUR BESTIMMUNG DES DRUCKVERLUSTES IN DER SCHLAUCHWENDEL	78
ABBILDUNG 5-11: DRUCKDIFFERENZ IN ABHÄNGIGKEIT DES VOLUMENSTROMS FÜR SCHLAUCHWENDEL MIT INNENDURCHMESSER VON 1,5 MM	80
ABBILDUNG 5-12: DRUCKDIFFERENZ IN ABHÄNGIGKEIT DES VOLUMENSTROMS FÜR SCHLAUCHWENDEL MIT INNENDURCHMESSER VON 1,6 MM	80
ABBILDUNG 5-13: SÄGEZAHNVERLAUF BEI DRUCKMESSUNG MIT VERTIKALEM SCHLAUCHSTÜCK	82
ABBILDUNG 5-14: MANUELLE MESSUNG DER AUSFLUSSZEIT AUS VORRATSBEHÄLTER.....	83
ABBILDUNG 5-15: MESSUNG DER HÖHE DES FLÜSSIGKEITSSPIEGELS IM VORRATSBEHÄLTER ALS FUNKTION DER ZEIT	86
ABBILDUNG 5-16: AUSFLUSSVERSUCH MIT ANGESCHLOSSENER SCHLAUCHWENDEL, SCHLAUCHINNENDURCHMESSER 1,5 MM, GRADIENTEN BERECHNET NACH GL. (5.31).....	88
ABBILDUNG 5-17: AUSFLUSSVERSUCH MIT ANGESCHLOSSENER SCHLAUCHWENDEL, SCHLAUCHINNENDURCHMESSER 1,6 MM, GRADIENTEN BERECHNET NACH GL. (5.31).....	88
ABBILDUNG 5-18: VERGLEICH VON MIT SIMULATIONSPROGRAMM BERECHNETER AUSFLUSSZEIT (LINKS) UND GEMESSENER AUSFLUSSZEIT (RECHTS) FÜR SCHLAUCHWENDEL MIT SCHLAUCHINNENDURCHMESSER 1,5 MM	90
ABBILDUNG 5-19: VERGLEICH VON MIT SIMULATIONSPROGRAMM BERECHNETER AUSFLUSSZEIT (LINKS) UND GEMESSENER AUSFLUSSZEIT (RECHTS) FÜR SCHLAUCHWENDEL MIT SCHLAUCHINNENDURCHMESSER 1,6 MM	91

A.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 3-1: BERECHNETE SCHERRATEN IM AUSFLUSSKANAL	22
TABELLE 4-1: GEGENÜBERSTELLUNG MODELLANSÄTZE - DURCHSTRÖMUNG SCAFFOLD	41
TABELLE 4-2: KOEFFIZIENTENTABELLE FÜR MODELL GIRLICH [33]	42
TABELLE 4-3: GEOMETRIEPARAMETER SCAFFOLDS	44
TABELLE 4-4: KENNWERTE ALLER VERWENDETEN VERSUCHSFLÜSSIGKEITEN	48
TABELLE 5-1: MESSWERTE DER OBERFLÄCHENSPIGUNG FÜR BLUTERSATZFLÜSSIGKEIT	68
TABELLE 5-2: PARAMETER FÜR TROPFENDOSIERUNG AM KONTAKTWINKELMESSGERÄT IN ABHÄNGIGKEIT DER SCHLAUCHINNENDURCHMESSER	69
TABELLE 5-3: GEOMETRIEPARAMETER DER SCHLAUCHWENDELN	77
TABELLE 5-4: AUSFLUSS AUS VORRATSBEHÄLTER MIT 30 MM INNENDURCHMESSER	85
TABELLE 5-5: AUSFLUSS AUS VORRATSBEHÄLTER MIT 40 MM INNENDURCHMESSER	85
TABELLE 5-6: VERGLEICH AUSFLUSSZEITEN ULTRASCHALLMESSUNG MIT MANUELLER MESSUNG	87

A.3 Mess- und Berechnungswerte

Tabelle A-1: Geometrieparameter Scaffolds

Parameter	Einheit	Funktion	BS 1	BS 2	BS 3	BS 4	BS 5
d_p	[μm]	\bar{x}	736	883	759	888	927
		Max	1036	1258	1137	1219	1317
		Min	527	624	546	674	557
		σx	185	207	157	167	251
		n	13	12	12	11	10
d_f	[μm]	\bar{x}	375	468	306	296	329
		Max	587	617	465	608	676
		Min	166	303	140	85	98
		σx	126	138	93	147	172
		n	15	11	13	19	10
t	[μm]	\bar{x}	473	395	340	335	396
		Max	835	512	609	558	638
		Min	304	237	210	173	166
		σx	134	71	99	105	157
		n	21	17	10	22	15
d_m	[μm]	\bar{x}	194	165	136	136	155
		Max	319	225	234	228	249
		Min	117	115	59	85	96
		σx	50	27	41	46	38
		n	22	14	20	12	15
h	[mm]	\bar{x} ($n=2$)	9,8	9,7	9,6	9,6	9,7

Parameter	Einheit	Funktion	BS 1	BS 2	BS 3	BS 4	BS 5
b	[mm]	$\bar{x} (n=2)$	9,8	9,7	9,6	9,6	9,7
l	[mm]	$\bar{x} (n=2)$	5,1	4,9	4,8	4,8	4,9
A	[mm ²]	Rechteck	95,6	93,8	91,9	91,9	94,2
$\varepsilon_{(berech.)}$		DP KS	0,87	0,87	0,88	0,87	0,88
m	[mg]		399	217	124	156	137
			3D 1	3D 2	3D 3	3D 4	3D 5
d_p	[μ m]	\bar{x}	496	489	487	471	438
		Max	534	540	534	532	488
		Min	439	421	439	393	376
		σx	20	32	27	39	32
		n	24	19	21	18	20
d_m	[μ m]	\bar{x}	586	641	573	598	620
		Max	656	676	599	682	664
		Min	496	583	538	557	587
		σx	35	27	21	34	24
		n	16	13	13	14	12
A_p	[μ m ²]	\bar{x}	230324	243914	236058	212536	176501
		Max	241903	271717	259143	24655	202087
		Min	214476	197674	206151	192221	138655
		σx	9581	21698	20850	19093	19916
		n	12	9	9	9	9
U_p	[μ m]	\bar{x}	2078	2179	2157	1983	1846
		Max	2246	2504	2398	2233	2089
		Min	1971	1932	1880	1759	1457

Parameter	Einheit	Funktion	3D 1	3D 2	3D 3	3D 4	3D 5
		σx	90	164	192	137	238
		n	12	9	9	9	9
D	[mm]	$\bar{x} (n=2)$	6,8	6,9	6,8	6,8	7,0
l	[mm]		3,1	3,0	3,0	3,1	3,0
A	[mm ²]	Kreis	36,8	37,6	36,1	36,2	38,0
N		Auszählen	24	24	24	24	24
m	[mg]		114	113	116	117	120
$\varepsilon(\text{berech.})$		DuPlessis	0,44	0,40	0,44	0,41	0,38

Tabelle A-2: Ermittelte Tropfendrucke für Schlauchinnendurchmesser $d_i = 1,6$ mm

Tropfenvolumen dosiert [μ l]	Tropfenvolumen optisch ermittelt [μ l]	Tropfenoberfläche optisch ermittelt [mm ²]	Druck [mbar]
1	0,6	2,9	-
2	1,5	5,1	1,68
3	2,7	7,5	1,40
4	3,6	9,2	1,25
5	4,6	10,8	1,13
6	5,7	12,6	1,08
7	6,7	14,1	1,06
8	7,8	15,9	1,05
9	8,7	17,3	1,09
10	9,5	18,4	0,89
11	10,5	19,9	0,99
12	11,4	21,0	0,93
13	12,5	22,5	0,95

Tropfenvolumen dosiert [µl]	Tropfenvolumen optisch ermittelt [µl]	Tropfenoberfläche optisch ermittelt [mm²]	Druck [mbar]
14	13,5	23,8	0,89
15	14,5	25,1	0,90
16	15,5	26,6	0,92
17	16,4	27,7	0,81
18	17,4	28,9	0,85
19	18,4	30,1	0,84
20	19,3	31,2	0,87
21	20,3	32,4	0,84
22	21,1	33,5	0,80
23	22,1	34,6	0,81
24	23,0	35,8	0,83
25	24,1	37,0	0,81
26	25,1	38,3	0,85
27	26,1	39,4	0,77
28	27,0	40,5	0,77
29	28,0	41,8	0,85
30	29,0	42,9	0,82
31	29,9	44,0	0,83
32	30,8	45,1	0,84
33	31,8	46,4	0,89
34	32,7	47,6	0,89
35	33,7	48,7	0,81

Tabelle A-3: Druckdifferenz in Abhängigkeit des Volumenstroms für Schlauchwendel mit Schlauchinnendurchmesser von 1,5 mm

Volumenstrom [ml/min]	Druckdifferenz [mbar] gemessen	Druckdifferenz [mbar] berechnet
0	0	0
1	3,02	2,23
2	4,71	4,47
3	7,27	6,70
4	9,79	8,94
5	12,3	11,17
6	14,73	13,40
7	17,26	15,64
8	19,84	17,87
9	22,37	20,10
10	23,1	22,34

Tabelle A-4: Druckdifferenz in Abhängigkeit des Volumenstroms für Schlauchwendel mit Schlauchinnendurchmesser von 1,6 mm

Volumenstrom [ml/min]	Druckdifferenz [mbar] gemessen	Druckdifferenz [mbar] berechnet
0	0	0
1	2,21	1,80
2	3,41	3,59
3	5,19	5,39
4	6,96	7,19
5	8,81	8,99
6	10,7	10,79
7	12,56	12,58
8	14,53	14,38
9	16,34	16,18
10	18,02	17,98

A.4 MATLAB – Quelltext

```
function varargout = untitled(varargin)
% UNTITLED MATLAB code for untitled.fig
% UNTITLED, by itself, creates a new UNTITLED or raises the existing
% singleton*.
%
% H = UNTITLED returns the handle to a new UNTITLED or the handle to
% the existing singleton*.
%
% UNTITLED('CALLBACK',hObject,eventData,handles,...) calls the local
% function named CALLBACK in UNTITLED.M with the given input arguments.
%
% UNTITLED('Property','Value',...) creates a new UNTITLED or raises the
% existing singleton*. Starting from the left, property value pairs are
% applied to the GUI before untitled_OpeningFcn gets called. An
% unrecognized property name or invalid value makes property application
% stop. All inputs are passed to untitled_OpeningFcn via varargin.
%
% *See GUI Options on GUIDE's Tools menu. Choose "GUI allows only one
% instance to run (singleton)".
%
% See also: GUIDE, GUIDATA, GUIHANDLES

% Edit the above text to modify the response to help untitled

% Last Modified by GUIDE v2.5 05-Oct-2012 13:31:34

% Begin initialization code - DO NOT EDIT
gui_Singleton = 1;
gui_State = struct('gui_Name',       mfilename, ...
                  'gui_Singleton',   gui_Singleton, ...
                  'gui_OpeningFcn', @untitled_OpeningFcn, ...
                  'gui_OutputFcn',  @untitled_OutputFcn, ...
                  'gui_LayoutFcn',  [], ...
                  'gui_Callback',    []);
if nargin && ischar(varargin{1})
    gui_State.gui_Callback = str2func(varargin{1});
end

if nargout
    [varargout{1:nargout}] = gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
else
    gui_mainfcn(gui_State, varargin{:});
end
% End initialization code - DO NOT EDIT

% --- Executes just before untitled is made visible.
function untitled_OpeningFcn(hObject, eventdata, handles, varargin)
% This function has no output args, see OutputFcn.
% hObject    handle to figure
% eventdata  reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles     structure with handles and user data (see GUIDATA)
% varargin    command line arguments to untitled (see VARARGIN)
% Choose default command line output for untitled
handles.output = hObject;

% Update handles structure
```



```

guidata(hObject, handles);

% UIWAIT makes untitled wait for user response (see UIRESUME)
% uiwait(handles.figure1);

% --- Outputs from this function are returned to the command line.
function varargout = untitled_OutputFcn(hObject, eventdata, handles)
% varargout cell array for returning output args (see VARARGOUT);
% hObject handle to figure
% eventdata reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Get default command line output from handles structure
varargout{1} = handles.output;

function edit1_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to edit1 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit1 as text
% str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit1 as a
double

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit1_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to edit1 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles empty - handles not created until after all CreateFcns called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
% See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
    get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function edit2_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to edit2 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit2 as text
% str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit2 as a double

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit2_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to edit2 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles empty - handles not created until after all CreateFcns called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
% See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
    get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

```

```

function edit3_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to edit3 (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit3 as text
%         str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit3 as a
double

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit3_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to edit3 (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      empty - handles not created until after all CreateFcns called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%         See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function edit4_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to edit4 (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit4 as text
%         str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit4 as a
double

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit4_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to edit4 (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      empty - handles not created until after all CreateFcns called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%         See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function edit5_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to edit5 (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit5 as text
%         str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit5 as a
double

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit5_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to edit5 (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      empty - handles not created until after all CreateFcns called

```

```

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%     See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function edit6_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to edit6 (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit6 as text
%         str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit6 as a
double

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit6_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to edit6 (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      empty - handles not created until after all CreateFcns called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%     See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function edit7_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to edit7 (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit7 as text
%         str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit7 as a
double

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit7_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to edit7 (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      empty - handles not created until after all CreateFcns called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
%     See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

% --- Executes on button press in pushbutton1.
function pushbutton1_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to pushbutton1 (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

D_B = eval(get(handles.edit1,'String'));

```

```

V_B = eval(get(handles.edit2,'String'));
D_S = eval(get(handles.edit3,'String'));
L_S = eval(get(handles.edit4,'String'));
L_H = eval(get(handles.edit5,'String'));
eta = eval(get(handles.edit6,'String'));
rho = eval(get(handles.edit7,'String'));
Di_W = eval(get(handles.edit8,'String'));
h_W = eval(get(handles.edit9,'String'));

r_B = D_B/2; % Umrechnen Durchmesser in Radius Behälter

h_res = V_B/(pi*(r_B)^2); % Bestimmen der Anfangsfüllhöhe
disp(['Höhe der Flüssigkeit im Reservoir: ',num2str(h_res),'mm'])

A_B = pi*(r_B)^2; % Fläche des Flüssigkeitsspiegels /
% Behälterquerschnitt
disp(['Fläche des Reservoirs: ',num2str(A_B),'mm²'])

r_S = D_S/2; % Umrechnen Durchmesser Radius Schlauch

A_S = pi*(r_S)^2 % Fläche der Auslassöffnung Schlauch
A_V = (A_S/A_B)^2; %Verhältnis von Querschnittfläche des Schlauches
%zu Querschnittfläche des Behälters zum Quadrat

D = Di_W * (1+(h_W/(pi*Di_W))^2); % Wicklungsdurchmesser

g = 9.81*10^3; %Erdbeschleunigung

dt = 0.01; %Zeitschrittweite in s

i = 1; %Zählvariable

% Bestimmung des aktuellen Tropfendrucks

j = 1; % zweite Zählvariable für Bestimmung des aktuellen
% Tropfendrucks

V_v = 0; % Vergleichsvolumen um Tropfenwachstum zu beschreiben

V_T_max = 35; % Maximal erreichbares Tropfenvolumen

p_T_n = 0; % Startwert für Tropfendrucks

p_T_m = 94; % Mittelwert Tropfendruck beträgt 94 Pa

%Tropfenvolumen in µl

V_T = [1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26
27 28 29 30 31 32 33 34 35];

%Tropfendruck in Pa

p_T = [0 168 140 125 112 108 106 104 109 89 99 92 95 88 90 92 81 85 84 87
84 80 81 83 81 85 77 77 85 82 83 84 89 89 80];

% Berechnen der Starthöhe

```

```

hn = h_res + L_H; % Startwert für Höhenberechnung ergibt sich aus Volumen
                    %und Behälterfläche
h(1)=hn;

while (hn>L_H)

% Berechnen der aktuellen Geschwindigkeit pro Zeitschritt

u(i)=(32 * L_S * eta / (rho * D_S^2 * (A_V - 1)) + sqrt((-32 * eta * L_S /
(rho * D_S^2 * (A_V -1))))^2 - (2 * g * hn / (A_V -1)) + (2 * p_T_n / rho *
(A_V -1)))));

% Volumen was im aktuellen Berechnungsschritt i aus Behälter ausströmt wird
Vergleichsvariable (V_v) zugewiesen, so kann Tropfenwachstum beschrieben
werden

V_v = (u(i) * A_S * dt);

% Wenn Vergleichsvolumen das maximale Tropfenvolumen überschreitet wird es
auf Null gesetzt und als Tropfendruck wird der mittlere Tropfendruck ange-
nommen

if V_v > V_T_max

V_v = 0;

p_T_n = p_T_m;

else

% Vergleichsvolumen wird Schrittweise Aufsummiert bis Abbruchbedingung er-
füllt ist, zweite Zählvariable j wird erhöht

V_v = V_v + (u(i) * A_S * dt);

while (V_v < V_T(j))

j = j+1;

% Zuweisen des aktuellen Tropfendrucks für Berechnungsschritt i

P_T_n = p_T(j);

end

end

% Rücksetzen von Zählvariable j, im nächsten Berechnungsschritt für i wird
Tropfenvolumen wieder ab Spalte 1 verglichen und j erneut hochgezählt

j = 1;

% Berechnen der Höhendifferenz im Vorratsbehälter pro Zeitschritt

h(i+1)=h(i) - (u(i) * A_S * dt / A_B);
hn=h(i+1);
disp(['Geschwindigkeit: ', num2str(u(i)), 'mm/s']);

```

```

disp(['die Ausflusszeit beträgt      ',num2str(length(h).*dt),' Sekunden'])

disp(['die aktuelle Anzahl der Höhen-Items beträgt:  '
,num2str(length(h)),'])

druck_S = (64*eta/(u(i)*D_S*rho))*L_S*rho*((u(i))^2)/(2*D_S);
disp(['der aktuelle Druck im Schlauch beträgt      ',num2str(druck_S),'Pa'])

d_dyn = rho*((u(i))^2)/2;
disp(['der aktuelle dynamisch Druckbeträgt      ',num2str(d_dyn),'Pa'])

d_geo = rho*g*(hn+L_H);
disp(['der aktuelle Druck im Behälter beträgt      ',num2str(d_geo),'Pa'])
disp(' ');

i=i+1;

end

disp(['die Ausflusszeit beträgt      ',num2str(length(h).*dt),' Sekunden'])

%bei Bedarf grafische Ausgabe

%figure
%subplot(1,3,1)
%plot(linspace(0,length(h).*dt,length(h)),h,'k*')
%xlabel('Zeit t / s')
%ylabel('Höhe des Wasserspiegels h / m')

%subplot(1,3,2)
%plot(linspace(0,length(u).*dt,length(u)),u,'k*')
%xlabel('Zeit t / s')
%ylabel('Ausflussgeschwindigkeit u_A / m \cdot s^{-1}')

%subplot(1,3,3)
%plot(h(1:length(u)),u,'k*')
%xlabel('Spiegelhöhe h / m')
%ylabel('Ausflussgeschwindigkeit u_A / m \cdot s^{-1}')

set(handles.text5,'String',num2str(length(h).*dt));

save('geschw.txt', 'u', '-ASCII')
type pqfile.txt
save('hoehe2.txt', 'h', '-ASCII')
type pqfile.txt

function edit8_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to edit8 (see GCBO)
% eventdata    reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles      structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit8 as text
% str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit8 as a double

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit8_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject      handle to edit8 (see GCBO)

```

```
% eventdata reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles empty - handles not created until after all CreateFcns called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
% See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
    get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end

function edit9_Callback(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to edit9 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles structure with handles and user data (see GUIDATA)

% Hints: get(hObject,'String') returns contents of edit9 as text
% str2double(get(hObject,'String')) returns contents of edit9 as a double

% --- Executes during object creation, after setting all properties.
function edit9_CreateFcn(hObject, eventdata, handles)
% hObject handle to edit9 (see GCBO)
% eventdata reserved - to be defined in a future version of MATLAB
% handles empty - handles not created until after all CreateFcns called

% Hint: edit controls usually have a white background on Windows.
% See ISPC and COMPUTER.
if ispc && isequal(get(hObject,'BackgroundColor'),
    get(0,'defaultUicontrolBackgroundColor'))
    set(hObject,'BackgroundColor','white');
end
```